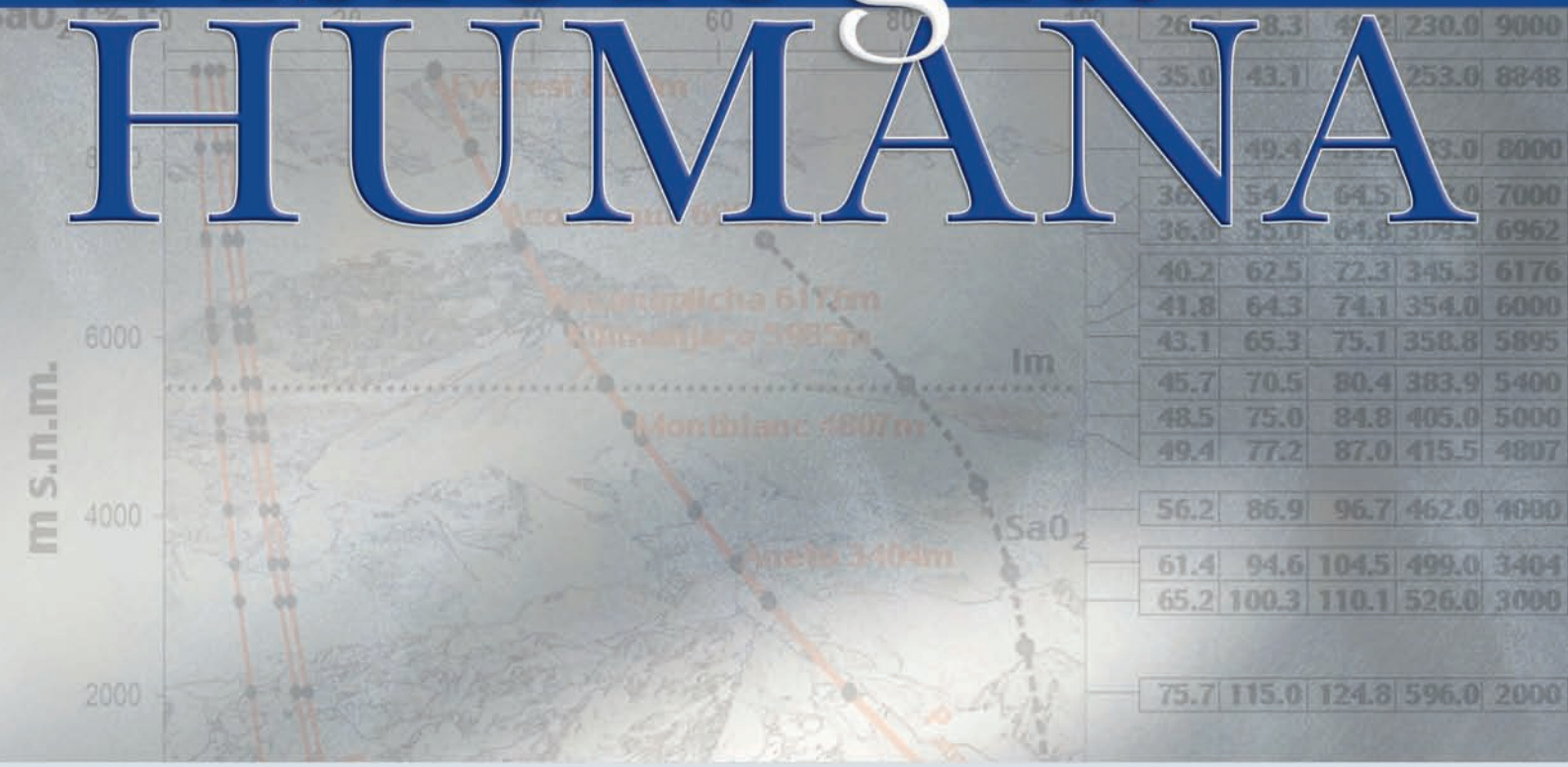
3ª edición

Fisiología HUMANA



J. A. F. Tresguerres

- C. Ariznavarreta • V. Cachofeiro
- D. Cardinali • E. Escrich
- P. Gil Loyzaga • V. Lahera Juliá
- F. Mora Teruel • M. Romano Pardo
- J. Tamargo Menéndez

Mc Graw Hill

Fisiología HUMANA

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que desean administrar, para asegurarse de que la información contenida en este libro es correcta y de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta de particular importancia en la relación con fármacos nuevos o de uso poco frecuente. Los lectores también deben consultar a su propio laboratorio para conocer los valores normales.

3ª Edición

Fisiología HUMANA

J. A. F. Tresguerres

• C. Ariznavarreta • V. Cachofeiro
• D. Cardinali • E. Escrich Escriche
• P. Gil-Loyzaga • V. Lahera Juliá
• F. Mora Teruel • M. Romano Pardo
• J. Tamargo Menéndez

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

Coordinadora editorial: Marisa Álvarez
Editora sponsor: Rosario Femenía
Editora de desarrollo: Cristina Sánchez
Supervisora de producción: Olga A. Sánchez Navarrete

FISIOLOGÍA HUMANA

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ninguna otra forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del copyright.

DERECHOS RESERVADOS © 2005, respecto de la tercera edición, por
J.A.F. TRESGUERRES

McGraw-Hill Interamericana

DERECHOS RESERVADOS © 2005, respecto de la tercera edición, por
McGRAW-HILL INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S.A.U.
Edificio Valrealty
Basauri, 17, 1.ª planta
28023 Aravaca (Madrid)

Primera edición: 1992
Segunda edición: 1999
Primera reimpresión: 2000
Segunda reimpresión: 2003
Tercera edición: 2005
ISBN: 84-486-0647-7

Impreso en México
1234567890

Printed in Mexico
09876432105

DIRECTOR

JESÚS A. F. TRESGUERRES
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

DIRECTORES ASOCIADOS

CARMEN ARIZNAVARRETA RUIZ
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

VICTORIA CACHOFEIRO RAMOS
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

DANIEL P. CARDINALI
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires
ARGENTINA

EDUARD ESCRICH ESCRICHE
Unidad de Fisiología Médica
Dpto. de Biología Celular, Fisiología e Inmunología
Facultad Medicina
Universidad Autónoma de Barcelona
BARCELONA

PABLO GIL-LOYZAGA
Dpto. de Oftalmología y Otorrinolaringología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

VICENTE LAHERA JULIÁ
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

FRANCISCO MORA TERUEL
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

MARTA ROMANO PARDO
Dpto. de Fisiología, Biofísica y Neurociencias
Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados
del Instituto Politécnico Nacional
MÉXICO

JUAN TAMARGO MENÉNDEZ
Dpto. de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

COLABORADORES

P. ABREU
Escuela Universitaria de Enfermería
Facultad de Medicina
Universidad de La Laguna
TENERIFE

R. ALONSO SOLÍS
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de La Laguna
TENERIFE.

A. ÁLVAREZ SÁNCHEZ
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

V. ARCE
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Santiago de Compostela
SANTIAGO DE COMPOSTELA

A. ARANDA
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Universidad Autónoma de Madrid
MADRID

A. ARTIGAS
Dpto. de Fisiología Aplicada
Instituto Universitario Parc Taulí
Universidad Autónoma de Barcelona
BARCELONA

N. M. ATUCHA
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Murcia
MURCIA

J. A. BARBERÁ MIR
Servicio de Neumología
Hospital Clínico y Provincial
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona
BARCELONA

C. BELMONTE MARTÍNEZ
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Miguel Hernández
ELCHE, ALICANTE

J. BERNAL
Instituto Cajal
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
MADRID

E. BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ
Dpto. de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

H. BOURGES RODRÍGUEZ
Subdirector División de Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
MÉXICO

F. J. CALDERÓN MONTERO
Instituto Nacional de Educación Física
Universidad Politécnica de Madrid
MADRID

C. CAPUTO
Centro de Biofísica y Bioquímica
Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas
CARACAS, VENEZUELA

C. CARAMELO
Dpto. de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
Laboratorio de Nefrología
Fundación Jiménez Díaz
MADRID

J. A. CARBONELL DI MOLA
Servicio de Nefrología
Fundación Jiménez Díaz
MADRID

R. CARRÓN DE LA CALLE
Dpto. de Farmacognosia y Farmacodinamia
Facultad de Farmacia
Universidad de Salamanca
SALAMANCA

C. CASTILLO ROBLES
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

C. CERVERÓ
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Alcalá de Henares
MADRID

J. A. COSTOYA
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Santiago de Compostela
SANTIAGO DE COMPOSTELA

M. DE LA FUENTE
Dpto. de Fisiología Animal II
Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

N. DE LAS HERAS
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

A. DEL ARCO
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

J. M. DELGADO GARCÍA
División de Neurociencias
Departamento de Fisiología y Biología animal
Facultad de Biología
Universidad Pablo de Olavide
SEVILLA

J. L. DELGADO LAMAS
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional de Occidente
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
MÉXICO

E. DELPÓN MOSQUERA
Instituto de Farmacología y Toxicología
Facultad de Medicina y CSIC
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

J. DESOLA-ALA
CRIS
Dpto. de Medicina
Unidad de Terapéutica Hiperbárica
Hospital de la Cruz Roja
BARCELONA

J. DEVESA MÚGICA
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Santiago de Compostela
SANTIAGO DE COMPOSTELA

M. DÍAZ RUBIO
Servicio de Patología Digestiva
Dpto. de Medicina
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

M. DVORKIN
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires
ARGENTINA

A. ESCALONILLA
Centro de Patología de la Mama
Fundación Tejerina
MADRID

F. ESCOBAR DEL REY
Unidad de Endocrinología Experimental
Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC
Universidad Autónoma de Madrid
MADRID

M. ESCUDERO GONZÁLEZ
Profesor Titular de Fisiología
Facultad de Biología
Universidad de Sevilla
SEVILLA

I. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ-GIL
Facultad de Odontología
Universidad Juan Carlos 1.º de Madrid
MADRID

J. FERRER SANCHO
Servicio de Neumología
Hospital Universitario Vall d'Hebron
BARCELONA

E. GARCÍA
Centro de Investigaciones Biomédicas
Facultad de Medicina
Universidad de Colima
MÉXICO

J. GARCÍA ESTAÑ
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Murcia
MURCIA

O. S. GERSHANIK
Dpto. de Neurología
Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires
ARGENTINA

F. GONZÁLEZ
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Santiago de Compostela
SANTIAGO DE COMPOSTELA

N. GONZÁLEZ MANGADO
Laboratorio de Fisiopatología Respiratoria
Fundación Jiménez Díaz
MADRID

J. HERNÁNDEZ
Fundación Renal Álvarez de Toledo
MADRID

R. IZAGUIRRE ÁVILA
Dpto. de Hematología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
MÉXICO

E. H. JAFFE
Centro de Biofísica y Bioquímica
Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas
CARACAS, VENEZUELA

J. C. LEGIDO ARCE
Escuela de Medicina Deportiva
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

R. W. LIGHT
Vanderbilt University
Saint Thomas Hospital
Nashville, Tennessee
U.S.A.

M. T. LLINÁS
Profesora Titular
Facultad de Medicina
Universidad de Murcia
MURCIA

A. LÓPEZ-CALDERÓN BARREDA
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

M. LÓPEZ GALLARDO
Dpto. de Fisiología
Universidad Europea de Madrid
MADRID

X. LÓPEZ KARPOVITCH
Dpto. de Hematología y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
MÉXICO

J. M. LÓPEZ NOVOA
Dpto. de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Salamanca
SALAMANCA

J. E. MARCO-FRANCO
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Son Dureta
PALMA DE MALLORCA

J. MARTÍN PÉREZ
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Universidad Autónoma de Madrid
MADRID

J. M. MARTÍNEZ OROZCO
Dpto. de Fisiología
Universidad Europea de Madrid
MADRID

J. A. MARTÍNEZ-VERANO
Dpto. de Medicina
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

M. MAS
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de La Laguna
TENERIFE

L. A. MEILLÓN GARCÍA
Servicio de Hematología
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
MÉXICO

G. MONREALE DE ESCOBAR
Unidad de Endocrinología Experimental
Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC
Universidad Autónoma de Madrid
MADRID

O. A. MORA-NOVARO
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

F. MORELL i BROTAD
Servicio de Neumología
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Universidad Autónoma de Barcelona
BARCELONA

A. MORERA
Dpto. de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría
Facultad de Medicina
Universidad de La Laguna
TENERIFE

J. MUÑIZ MURGUÍA
Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas
Universidad de Colima
MÉXICO

J. MUÑOZ i GALL
Servicio de Neumología
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Universidad Autónoma de Barcelona
BARCELONA

M. T. MUÑOZ YAGÜE
Dpto. de Medicina
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario 12 de Octubre
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

M. G. MURER
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires
ARGENTINA

D. NAVAJAS NAVARRO
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona
BARCELONA

B. OREJAS GONZÁLEZ
Servicio de Medicina Interna
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

M. CLARA ORTIZ
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Murcia
MURCIA

L. PALACIOS RAUFAST
Dpto. de Bioquímica y Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona
BARCELONA

M. PEDEMONTE
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de la República. Montevideo
URUGUAY

A. L. PERAZA CAMPOS
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad de Colima
MÉXICO

F. PÉREZ BARRIOCANAL
Dpto. de Fisiología y Farmacología
Facultad de Farmacia
Universidad de Salananca
SALAMANCA

J. PÉREZ DE LA SERNA Y BUENO
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario San Carlos
MADRID

F. PÉREZ-VIZCAÍNO
Instituto de Farmacología y Toxicología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

J. PIEDRAS ROSS
Dpto. de Hematología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
MÉXICO

L. PINILLA JURADO
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Córdoba
CÓRDOBA

S. PRIETO RODRÍGUEZ
Dpto. de Medicina
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario 12 de Octubre
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

R. PUJOL
INSERM
Hospital St. Charles
Dpto. de Oftalmología
Facultad de Medicina
Universidad de Montpellier
FRANCIA

J. F. RABADÁN
Centro de Patología de la Mama
Fundación Tejerina
MADRID

E. REY DÍAZ RUBIO
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

J. ROCA TORRENT
Servicio de Neumología
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona
BARCELONA

F. J. RODRÍGUEZ LEGA
Médico Residente
Hospital Nuestra Sra. de Sonsoles
ÁVILA

F. J. RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
Patología General
Dpto. de Medicina
Hospital Gregorio Marañón
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

R. RODRÍGUEZ ROISÍN
Servicio de Neumología
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona

E. T. ROLLS
Dpto. Experimental Psychology
South Parks Road
Universidad de Oxford
OXFORD, INGLATERRA

A. RUIZ DE AGUIAR
Servicio de Medicina Interna
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

A. RUIZ DE LEÓN SAN JUAN
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

J. F. SALAZAR APARICIO
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Murcia
MURCIA

V. SALAZAR NUSSIO
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

R. J. SALÍN-PASCUAL
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
MÉXICO

G. SAMPOL
Servicio de Neumología
Unidad del Sueño
Hospital Universitario Vall d' Hebrón
Universidad Autónoma de Barcelona
BARCELONA

J. E. SÁNCHEZ CRIADO
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Córdoba
CÓRDOBA

P. SANTISTEBAN
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Universidad Autónoma de Madrid
MADRID

G. SEGOVIA
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

C. SEVILLA MANTILLA
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

M. SOLANAS GARCÍA
Unidad Fisiología Médica
Dpto. de Biología Celular, Fisiología e Inmunología
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Barcelona
BARCELONA.

J. A. SOLÍS HERRUZO
Departamento de Medicina, Servicio de
Aparato Digestivo, Hospital Universitario
12 de Octubre, Universidad
Complutense de Madrid.
MADRID

P. TALAMÁS ROHANA
Dpto. de Patología Experimental
Centro de Investigación y Estudios
Avanzados del IPN
MÉXICO

A. TEJEDOR
Servicio de Nefrología
Hospital Gregorio Marañón
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

A. TEJERINA
Centro de Patología de la Mama
Fundación Tejerina
MADRID

A. TEJERINA BERNAL
Centro de Patología de la Mama
Fundación Tejerina
MADRID

E. VARA
Dpto. de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

D. VATICÓN HERREROS
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

R. A. VELLUTI
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de la República de Montevideo
URUGUAY

M. A. VILLANÚA
Dpto de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

J. VIÑA
Dpto. de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Valencia
VALENCIA

P. ZARCO†
Dpto. de Medicina
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Universidad Complutense de Madrid
MADRID

Contenido

FISIOLOGÍA GENERAL Y CELULAR

Capítulo 1	Concepto y contenido de la Fisiología. *José M. Delgado García*	2
Capítulo 2	Fisiología del músculo. *Jesús Muñiz-Murguía y Ana Lilia Peraza-Campos*	13
Capítulo 3	Los componentes del sistema nervioso. *Daniel P. Cardinali*	35

NEUROFISIOLOGÍA I

Capítulo 4	Transmisión sináptica. *Carlo Caputo y Erica H. Jaffe*	46
Capítulo 5	Sistema sensorial (Sensibilidad somática y visceral). *Carlos Belmonte y Fernando Cerveró*	72
Capítulo 6	Sistema motor I. Médula espinal. Tono muscular. Control de la postura y del equilibrio. Generación del movimiento. *Mario Dvorkin y Daniel P. Cardinali*	104
Capítulo 7	Sistema motor II. Cerebelo y ganglios de la base. *M. Gustavo Murer y Oscar S. Gershanik*	121
Capítulo 8	Sistema nervioso autónomo. *Esperanza García Martínez*	140
Capítulo 9	Fisiología de la vigilia y el sueño. *Ricardo A. Velluti y Marisa Pedemonte*	149
Capítulo 10	Sistema límbico. *José María Delgado García*	166
Capítulo 11	Funciones cognitivas. *Rafael J. Salín-Pascual*	184

NEUROFISIOLOGÍA II

Capítulo 12	El sistema visual. *Francisco González*	200
Capítulo 13	Fisiología del receptor y la vía auditiva. *Pablo Gil-Loyzaga y Remy Pujol*	217
Capítulo 14	Sistema vestibular. *Miguel Escudero González y José María Delgado García*	229
Capítulo 15	Fisiología del olfato. *Orlando A. Mora Novaro y José E. Sánchez Criado*	241
Capítulo 16	Fisiología del receptor y la vía gustativa. *Pablo Gil-Loyzaga*	254

FISIOLOGÍA DE LA SANGRE

CAPÍTULO 17	Propiedades de la sangre. *Raúl Izaguirre Ávila*	264
CAPÍTULO 18	Fisiología del eritrocito. *Josefa Piedras Ross*	281
CAPÍTULO 19	Hematopoyesis. *Xavier López Karpovitch*	295
CAPÍTULO 20	Fisiología de los granulocitos. *José Luis Delgado Lamas*	303
CAPÍTULO 21	Bases celulares y moleculares del sistema inmunitario. *Patricia Talamás Rohana*	309
CAPÍTULO 22	Bases funcionales de la respuesta inmunitaria. *Mónica de la Fuente del Rey*	331
CAPÍTULO 23	Fisiología de la hemostasia. *Luis Antonio Meillón García*	347

FISIOLOGÍA RENAL

CAPÍTULO 24	Composición y compartimientos líquidos del organismo. *Francisco Javier Rodríguez Rodríguez y Francisco Javier Rodríguez Lega*	364
CAPÍTULO 25	Aspectos anatomofuncionales del riñón. *Victoria Cachofeiro, Vicente Lahera y Jesús A. F. Tresguerres*	374
CAPÍTULO 26	Hermodinámica renal y filtración glomerular. *Ma. Clara Ortiz, Noemí M. Atucha, Joaquín García-Estañ*	380
CAPÍTULO 27	Manejo tubular del filtrado glomerular. *Alberto Tejedor y Victoria Cachofeiro*	389
CAPÍTULO 28	Regulación del volumen y la osmolaridad de los líquidos corporales. Mecanismos de concentración y dilución de la orina. *Carlos Caramelo, Jesús Hernández, José A. Carbonell Di Mola*	402
CAPÍTULO 29	Regulación humoral de la función renal. *F. Javier Salazar, Victoria Cachofeiro, Vicente Lahera y María T. Llinás*	414
CAPÍTULO 30	Regulación renal del equilibrio ácido-base. *José Miguel López Novoa y Fernando Pérez Barriocanal*	423
CAPÍTULO 31	Fisiología de la micción. *Julio E. Marco-Franco*	432

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

CAPÍTULO 32	Generalidades del aparato cardiovascular. La célula cardíaca. *Juan Tamargo y Eva Delpón*	438
CAPÍTULO 33	Propiedades eléctricas del corazón. *Eva Delpón y Juan Tamargo*	449
CAPÍTULO 34	Bases electrofisiológicas del electrocardiograma. *Pedro Zarco*	463
CAPÍTULO 35	Mecánica cardíaca. *Eva Delpón y Juan Tamargo*	477

CAPÍTULO 36	La función de bomba del corazón: el ciclo cardíaco. *Juan Tamargo y Eva Delpón*	485
CAPÍTULO 37	Aspectos generales del sistema vascular. *Francisco Pérez-Vizcaíno y Juan Tamargo*	507
CAPÍTULO 38	Fisiología del endotelio. *Vicente Lahera, Natalia de las Heras, Victoria Cachofeiro*	520
CAPÍTULO 39	Fisiología del sistema venoso. *Juan Tamargo y Rosalía Carrón*	528
CAPÍTULO 40	Circulación capilar. *Juan Tamargo y Eva Delpón*	535
CAPÍTULO 41	Regulación del flujo sanguíneo en los tejidos. *Vicente Lahera, Victoria Cachofeiro*	545
CAPÍTULO 42	Regulación de la presión arterial. *Vicente Lahera y Victoria Cachofeiro*	554
CAPÍTULO 43	Circulación coronaria. *Juan Tamargo y Eva Delpón*	563
CAPÍTULO 44	Circulaciones regionales. *Juan Tamargo y Francisco Pérez-Vizcaíno*	573

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA RESPIRATORIO

CAPÍTULO 45	Estructura y función del aparato respiratorio. *Joan Albert Barberá*	586
CAPÍTULO 46	Mecánica de la respiración. *Daniel Navajas y Josep Roca*	593
CAPÍTULO 47	Fisiología de la pleura. *Richard W. Light y Jaume Ferrer Sancho*	605
CAPÍTULO 48	La circulación pulmonar. *Antonio Artigas*	609
CAPÍTULO 49	Intercambio pulmonar de gases. *Roberto Rodríguez Roisin y Nicolás González Mangado*	618
CAPÍTULO 50	Transporte sanguíneo e intercambio periférico de gases respiratorios. *Josep Roca*	634
CAPÍTULO 51	Equilibrio ácido-base. *Luis Palacios Raufast*	643
CAPÍTULO 52	Regulación de la ventilación pulmonar. *Gabriel Sampol*	652
CAPÍTULO 53	Fisiología de la respiración en ambientes especiales. *Eduard Escrich Escriche, Montserrat Solas García y Jordi Desola-Ala*	663
CAPÍTULO 54	Fisiología aplicada de la respiración. *Ferran Morell i Brotad y Xavier Muñoz i Gall*	673

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA DIGESTIVO

CAPÍTULO 55	Introducción al aparato digestivo. Cavidad bucal. *Isabel Fernández-Tresguerres Hernández-Gil*	682

CAPÍTULO 56	El esófago. *Ángel Álvarez Sánchez, Enrique Rey Díaz-Rubio y Manuel Díaz Rubio*	688
CAPÍTULO 57	El estómago. *Antonio Ruiz de León San Juan, Concepción Sevilla Mantilla y Julio A. Pérez de la Serna y Bueno*	694
CAPÍTULO 58	Páncreas exocrino. *Baltasar Orejas y Ángel Ruiz de Aguiar*	703
CAPÍTULO 59	Fisiología de la bilis y de la vía biliar. *José A. Solís y María Teresa Muñoz*	715
CAPÍTULO 60	Motilidad del intestino delgado. *Antonio Ruiz de León, Concepción Sevilla, Julio Pérez de la Serna y Manuel Díaz Rubio*	727
CAPÍTULO 61	Secreción y absorción intestinales. *Carmen Ariznavarreta*	731
CAPÍTULO 62	Intestino grueso. *Enrique Rey Díaz-Rubio, Ángel Álvarez Sánchez y Manuel Díaz-Rubio*	745
CAPÍTULO 63	Fisiología hepática. *Juan A. Martínez-Verano, Meritxell López Gallardo y Juan Miguel Martínez*	750
CAPÍTULO 64	Nutrición. *Héctor Bourges Rodríguez*	760

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO

CAPÍTULO 65	Introducción al sistema endocrino: concepto de hormona. *Jesús A. F. Tresguerres*	794
CAPÍTULO 66	Mecanismos de acción hormonal. *Pilar Santisteban y Ana Aranda*	803
CAPÍTULO 67	Integración neuroendocrina. *José Antonio Costoya y Víctor Arce*	824
CAPÍTULO 68	Neurohipófisis. *Ma. Angeles Villanúa Bernués*	839
CAPÍTULO 69	Hormona de crecimiento. *Víctor Arce, Jesús A. F. Tresguerres y Jesús Devesa*	847
CAPÍTULO 70	Fisiología de la prolactina. *Jorge Martín Pérez*	871
CAPÍTULO 71	La glándula pineal. *Rafael Alonso, Pedro Abreu y Armando Morera*	880
CAPÍTULO 72	La glándula tiroides. *Francisco Escobar del Rey, Gabriela Morreale de Escobar y Juan Bernal*	890
CAPÍTULO 73	Glándulas suprarrenales. *Asunción López-Calderón Barreda*	913
CAPÍTULO 74	Páncreas. *Elena Vara Ameijeiras*	932
CAPÍTULO 75	Hormonas gastrointestinales. *Enrique Blázquez*	948
CAPÍTULO 76	Control del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. *Santiago Prieto*	964
CAPÍTULO 77	Fisiología del hueso. *Santiago Prieto*	981
CAPÍTULO 78	Determinación y diferenciación sexual. Pubertad. *Leonor Pinilla*	995

CAPÍTULO 79	Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. *Jesús A. F. Tresguerres y Carmen Castillo*	1007
CAPÍTULO 80	Fisiología del testículo. *Jesús A. F. Tresguerres y Verónica Salazar*	1024
CAPÍTULO 81	Fisiología del testículo. *Dolores Vaticón Herreros*	1039
CAPÍTULO 82	Fisiología de la mama. *Armando Tejerina, Alfonso Escaloñilla, Antonio Tejerina Bernal y José Francisco Rabadán*	1057

INTEGRACIÓN Y ADAPTACIÓN DEL ORGANISMO

CAPÍTULO 83	Control y regulación de la temperatura corporal. *Francisco Mora Teruel**	1066
CAPÍTULO 84	Fisiología del ejercicio. *Julio César Legido Arce y Francisco Javier Calderón Montero*	1078
CAPÍTULO 85	Estrés. *Asunción López-Calderón Barreda*	1097
CAPÍTULO 86	Hambre, sed y saciedad. *Edmund T. Rolls y Francisco Mora Teruel*	1107
CAPÍTULO 87	Ritmos biológicos. *Daniel P. Cardinali*	1119
CAPÍTULO 88	Fisiología de la respuesta sexual. *Manuel Mas*	1134
CAPÍTULO 89	Biología del envejecimiento. *Jose Viña*	1147
CAPÍTULO 90	Envejecimiento cerebral. *Francisco Mora Teruel, Gregorio Segovia y Alberto del Arco*	1154

* Este capítulo fue originalmente escrito de forma conjunta con el profesor C.V. Grisolfi, que por desgracia falleció en junio del año 2000.

Prólogo a la tercera edición

Ve su tercera edición el tratado de *FISIOLOGÍA HUMANA* del Profesor Tresguerres, experto director de una amplia obra que ha acometido con la colaboración de un importante grupo de directores asociados, científicos y clínicos.

La Medicina actual se fundamenta en amplias bases anatómicas, biofísicas y bioquímicas, en la fisiología y fisiopatología clínicas, además de en la clínica humana. El saber médico exige la aplicación permanente de los incesantes avances de sus ciencias esenciales, de las cuales la fisiología humana constituye un conjunto prioritario imprescindible. Los tratados de esta disciplina, incluso los grandes *Handbuch* de Fisiología normal y patológica, han sido en gran medida responsables de la difusión de los conocimientos fisiológicos, y ejemplo de ello son los libros editados en los siglos XIX y XX.

Las bases fisicoquímicas, la biología molecular, la genética, la química, en su brillante progresión, propician los cimientos de la Fisiología moderna; y los avances en la fisiología celular y tisular, de la regulación intracelular y del medio interno, fundamentan su actualización.

Desde los trabajos y tesis de Claude Bernard, Ludwig, Pavlov y Sherrington, entre otros, de diversas escuelas de Fisiología europeas (también españolas) y americanas, se fueron concretando conceptos sobre funcionamiento celular, intercambios celulares y modificaciones del medio ambiente a nivel de órganos y sistemas. El desarrollo de la fisiología y la fisiopatología ha transcurrido en paralelo a la obtención de hallazgos funcionales, celulares y tisulares.

El organismo, como unidad orgánica funcional, cumple sus cometidos unitarios. Las funciones se encaminan a un fin, la integridad y conservación de la vida, y este fin dispone de variados mecanismos de autorregulación. Funciones vitales del organismo vivo se agrupan y suman para cada trabajo en sus múltiples facetas: capacidad de reacción; respuestas de órganos y sistemas vinculadas al individuo, al ser vivo animal y humano que siente, padece y sufre; nivel consciente en el hombre y, a su vez, suma resultante funcional de cada una de sus parcelas, función unitaria superior y el nivel más elevado de la fisiología que más y mejor debemos y se pretende conocer. Pero el organismo no es sólo adición de partes, sino peculiar integración entre ellas, subordinadas e interrelacionadas para conseguir mantener las funciones vitales, la vida y la salud.

La actividad celular y tisular, de órganos y sistemas, constituye la función y el conocimiento esencial de la Fisiología, que debe llegar al entendimiento de sus mecanismos últimos aprovechando variados métodos analíticos. De ahí que un tratado de fisiología humana conste de capítulos generales —Fisiología general y celular—, y de otros especiales, como aquellos sobre fisiología del sistema nervioso —neurofisiología I y II—, de la sangre, del riñón, del sistema cardiovascular, de los aparatos respiratorio y digestivo, sobre metabolismo y sistema endocrino.

Se ha concedido peculiar importancia y gran interés, por original, a la sección que glosa la integración y adaptación del organismo, parte fundamental de la fisiología, que incluye capítulos dedicados al estudio de la temperatura corporal, el ejercicio, el hambre y la saciedad, así como las funciones vitales y reproductivas, el envejecimiento y los diversos ritmos biológicos.

El tratado de *Fisiología Humana* del Prof. Tresguerres mantiene una directriz fundamental que permite, con la profundidad necesaria, la conexión entre fisiología y fisiopatología, en ausencia de espacios vacíos sino, al contrario, con una lógica transicional. Su lectura, desde la perspectiva de la patología clínica, permite enjuiciar que se trata de un libro completo, al contener todo lo que debe ser conocido para fundamentar correctamente los fenómenos patológicos.

La labor directriz de la obra de *FISIOLOGÍA HUMANA* del Profesor Tresguerres es encomiable, desde el momento mismo de su división en apartados y capítulos en los que se insiste, en todo momento, en lo fundamental, destacándolo sobre lo accesorio.

Cada capítulo tiene la extensión debida, y en ellos se destaca la relación entre unos y otros, labor por cierto no sencilla, al ser un tratado de multiautoría.

La extensión y diversidad de sus capítulos así como la experiencia de sus autores son el mejor fundamento para el conocimiento de la patología y de la clínica, que permitirán modelar el conocimiento de las bases médicas para que, en la actualidad y en el futuro inmediato, se consiga la máxima capacitación del médico para desenvolverse en cualquier campo de la patología.

La segunda mitad del siglo XX y los comienzos del XXI han multiplicado los hallazgos fisiológicos trascendentes, rigurosamente enlazados con la patología, de forma tal que la actual formación del médico obliga a tratados como el llamado "Tresguerres", hoy fundamental e indispensable para el ulterior conocimiento de la Patología.

AMADOR SCHÜLLER PÉREZ
Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina
Marzo de 2005

Prefacio a la tercera edición

En 1992 se editó la primera edición de este libro, en un momento en el que consideramos que el nivel científico de la Fisiología había alcanzado, en los países hispanohablantes, el nivel suficiente como para dejar de depender de la bibliografía anglosajona de la que nos habíamos nutrido durante varias décadas. Reclamábamos entonces la necesidad de ser autosuficientes y de abandonar la colonización científica de que éramos objeto, pues no existía ningún texto en español de estas características. Todos los buenos textos de Fisiología existentes en español habían dejado de cumplir su misión hacía ya muchos lustros.

Expresábamos con aquel motivo dos deseos importantes: Primero, que el libro pudiera ser útil a las nuevas generaciones de médicos, veterinarios, farmacéuticos y biólogos de habla hispana y segundo, que esperábamos recibir críticas constructivas de alumnos y profesores que, junto al paso del tiempo, nos permitieran ir mejorando aquella primera edición del libro en sucesivas ediciones. Necesitábamos todo ello para poder ir adecuando poco a poco la obra a los fines para los que había sido escrita.

A lo largo del tiempo transcurrido desde entonces, hemos ido consiguiéndolo.

La primera edición se fue introduciendo gradualmente en las aulas de universidades no sólo españolas y portuguesas, sino también de países como México, Venezuela, Colombia y, más lentamente, Argentina y Chile. La segunda edición contaba ya con la contribución de editores asociados de Argentina y México y de colaboradores de estos y otros países de Iberoamérica, con lo que consiguió penetrar todavía más en este continente. Estamos muy orgullosos y somos plenamente conscientes de que a ello han contribuido en gran manera todos los colaboradores de esa parte del océano.

En esta tercera edición y continuando con el proceso de mejora gradual del que hablábamos al principio, se han reestructurado totalmente con respecto a la segunda los sistemas cardiovascular, excretor, respiratorio y digestivo, que tienen nuevos editores asociados. Se han puesto al día sangre, nutrición, y los sistemas nervioso y endocrino y, en general, se ha continuado con la labor de simplificación y eliminación de todo aquello no estrictamente indispensable sin perder ninguna información pertinente. Se han vuelto a dibujar todas las ilustraciones, renovándose totalmente más del 40% de las mismas e intentando su mejora desde el punto de vista didáctico.

Por todo ello esperamos que esta tercera edición, que hemos tratado de adaptar lo más posible a su misión docente en el área de las ciencias biomédicas, siga siendo del interés de los profesores y alumnos de las universidades de España, Portugal e Iberoamérica, y aprovechamos la oportunidad para solicitar a los lectores, tanto docentes como alumnos, que continúen aportando sus críticas constructivas para poder seguir mejorando la obra todavía más en el futuro.

J. A. F. TRESGUERRES
2005

Prólogo a la primera edición

Para cualquier español atento a la vida de su país, la aparición de este *Tratado de Fisiología* debe ser motivo de reflexión; y a condición de no quedarse en el hecho de sentirla, también de complacencia. Debe serlo, porque el libro está escrito por españoles, es una obra ampliamente colectiva y se mueve con suficiencia indudable en el nivel a que ha llegado el saber fisiológico. Está, diría Ortega, a la altura de su tiempo.

Desde comienzos del siglo XVII –entre 1605 y 1613 fueron publicadas las *Opera omnia* de Luis Mercado– hasta los años iniciales de nuestro siglo –en 1904 acabó de imprimirse *Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados*, de Cajal; en 1916 comenzó la publicación del *Tratado de Medicina Interna*, de Hernando y Marañón; en 1917 apareció la primera edición de la *Patología General* de Nóvoa Santos–, ninguna de las disciplinas que integran las llamadas ciencias médicas, desde la anatomía a la patología y la terapéutica, fue tratada al día por médicos españoles, y no pudo, en consecuencia, ofrecer una expresión solvente de lo que el saber relativo a ellas era en el mundo culto. Aquilatando el juicio, ni siquiera las *Opera* de Mercado cumplían exactamente tal exigencia, porque la doctrina tan bien expuesta en ellas –«el Santo Tomás de la Medicina», llamó Sprengel a su autor– no pasaba de ser el galenismo renovado con que en torno a 1600 se iniciaba en Europa la medicina moderna.

He subrayado el carácter ampliamente colectivo de este libro. Su director ha sabido cumplir la regla que desde la segunda mitad del siglo XIX rige la edición de los grandes tratados de Medicina, y en el nuestro va siendo norma incluso para los tratados de volumen medio: la colaboración de varios autores en la ejecución de la empresa. En lo tocante a la Fisiología, esa regla hubo de imponerse, ya en los años veinte, para la confección del monumental *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* que dirigieron Bethe y Embden, y tres décadas más tarde para la edición del *Handbook of Physiology* que patrocinó la *American Physiological Association*; y con el constante y en ocasiones fabuloso progreso de la investigación fisiológica, necesariamente había de extenderse a la publicación de cualquier texto de fisiología destinado a ser algo más que un epítome o vademécum. Tal ha sido el caso del que ahora se publica. Razón por la cual, y a esto principalmente se refería mi elogio, queda bien patente la elevada calidad científica de nuestros fisiólogos y el considerable número de quienes entre ellos la poseen. Como acontece en otras disciplinas científicas –la bioquímica y la biología molecular, la física, la psicología, varias ramas de la filología–, vamos avanzando en España hacia la meta que varias veces he propuesto: producir la ciencia correspondiente a un país europeo y occidental de cuarenta millones de habitantes.

A comienzos del siglo XX, el saber fisiológico era ante todo el conjunto de los tocantes a los distintos órganos y aparatos. Es cierto que varios de los conceptos relativos a la unidad de ese conjunto –cenestesia, medio interno, secreción interna, sistema nervioso vegetativo, esferas cerebrales de asociación– habían sido formulados a lo largo del siglo XIX; pero, como tan oportuna y autorizadamente mostró Pi y Suñer en La *unidad funcional* (1917) y en *Los mecanismos de correlación fisiológica, adaptación interna y unificación de funciones* (1920), el fisiólogo de nuestro siglo no podía conformarse con estudiar cada uno de los factores –electrólitos, hormonas, enzimas, impulsos nerviosos– que intervienen en la correlación de órganos y aparatos del organismo; debía esforzarse también por demostrar científicamente cómo la cabal intelección de las distintas funciones particulares exigía tener en cuenta su condición de partes integrales de un todo unitario: una estructura viviente cuya actividad tiene propiedades no reducibles a la suma o la combinación de tales funciones. Lo que en Letamendi no pasó de ser el resultado de una especulación de gabinete –la sentencia en que acuñó la peculiaridad del organismo viviente: *multiplex quia vivus*, *vivus quia unus*–, se hizo programa científico en la mente y en la obra, por desgracia inacabada, del gran fisiólogo barcelonés.

Ese programa tenía como meta suprema la elaboración de una fisiología humana que además de ser «comparada» (conocimiento de la actividad fisiológica del hombre comparándola metódicamente con la de los animales superiores, y en definitiva con la de todos los restantes animales), fuese también «diferencial» (conocimiento científico y no meramente especulativo de lo que en sí misma es la actividad fisiológica del hombre en cuanto tal hombre); por tanto, el estudio fisiológico de los dos aspectos de esa actividad en que de modo más notorio se manifiesta la especificidad de nuestro organismo, el psiquismo y la conducta. Con ingenio y alguna verdad, mas también con no poca injusticia, juzgó Letamendi la fisiología humana en su tiempo diciendo de ella: «fáltale hombre, sóbrale rana». Con alguna verdad, porque la mayor parte de los fisiólogos de entonces apenas tenían en cuenta, como tales fisiólogos, el psiquismo y la conducta del hombre; aunque no faltaran los que, como Luciani en su magnífico *Tratado*, procuraban no olvidar las funciones superiores del animal humano. Con no poca injusticia, sin embargo, porque el ingenioso crítico cerraba sus ojos ante lo mucho que la fisiología experimental del siglo XIX –Cl. Bernard, Ludwig, Goltz, Pavlov; anteriores a 1900 fueron los primeros trabajos de éste– habían hecho para que la rana, el conejo, el gato y el perro suministrasen conocimientos científicos de algún modo extrapolables al organismo del hombre. Podía decirse, eso sí, que la fisiología de la rana, el cone-

jo, el gato y el perro no es y no puede ser condición suficiente para la edificación de una fisiología específicamente humana, pero ni siquiera entonces podía desconocerse que era y sigue siendo condición necesaria para el buen éxito de tal empresa.

Con posterioridad al programa y a la obra de Pi y Suñer, la investigación neurofisiológica, endocrinológica y etológica ha dado importantísimos pasos hacia la recta ejecución de ese empeño, sin duda el más central de cuantos de por vida ilusionaron la mente de nuestro Cajal. Que la vida individual y la vida colectiva del hombre es un continuo movimiento hacia el futuro, una y otra vez nos lo han dicho los filósofos y los historiadores. Pero lo que pasa en el organismo humano –conciencia de lo que él está siendo, impulso hacia delante, prefiguración de lo que él puede ser– cuando ejecuta ese ineludible movimiento, sólo la neurofisiología y la endocrinología más recientes han empezado a decirlo. El conocimiento científico del papel que el lóbulo frontal del cerebro desempeña en la decisión y en la actuación hacia el futuro muestra con elocuencia cómo el saber fisiológico se ha ido haciendo específicamente humano, así comparativa como diferencialmente, en el curso del último medio siglo. No sólo mecanismos de retroalimentación (*feedback*) actúan en la dinámica del organismo animal; también, como certeramente ha subrayado el neurofisiólogo Pribram, mecanismos de anteroalimentación (*feedforward*), recursos para la activa previsión de lo venidero; y del modo más resuelto, hacia el conocimiento de lo que unos y otros son en la vida del hombre, en tanto que vida animal y humana, se dirige buena parte de la compleja fisiología actual, no sólo la del sistema nervioso central; porque todo el organismo actúa, cada sistema y cada aparato a su modo, en la actividad del hombre en su presente y hacia el futuro. Lo mismo podría decirse, si quiere añadirse otro ejemplo, de los fenómenos de adaptación. Vivir es adaptarse sabiamente al presente –de la «sabiduría del cuerpo» habló Cannon– y penetrar innovadoramente en el futuro, y de ello va dando razón científica la fisiología de nuestro siglo.

Más explícitamente en los capítulos en que se ha hecho patente la exigencia de humanizar científicamente la fisiología humana, menos en aquellos en que el paso del enfoque comparativo al enfoque diferencial avanza con mayor lentitud, así lo muestra esta excelente obra colectiva de nuestros fisiólogos. Con satisfacción muy viva saludo su aparicion, auguro para ella un rotundo éxito y deseo que, convertida ya en «el Tresguerres», siga enseñando en coediciones sucesivas lo que fisiológicamente es esta maravillosa y terrible realidad que llamamos «cuerpo humano».

PEDRO LAÍN ENTRALGO

Marzo de 1992

Prefacio a la primera edición

Hace ya algunos años que un grupo de profesores procedentes de varias universidades españolas nos planteamos la necesidad de escribir un tratado de Fisiología, por y para hispanohablantes. El nivel científico y docente de la Fisiología ha alcanzado ya en nuestro país un grado suficiente de madurez como para abordar esta tarea, que consideramos necesaria por varios motivos. Primero, porque no era conveniente seguir dependiendo exclusivamente de las traducciones que se venían realizando de los textos anglosajones, algunos excelentes por cierto, porque éstos, o no se adaptaban totalmente a nuestras enseñanzas, o no explicaban algunos temas de forma conveniente o, en cualquier caso, aparecían con información un tanto desfasada en función del tiempo adicional de la edición traducida. Segundo, porque debíamos pasar de una situación de colonización científica a otra de autosuficiencia, como mínimo, o incluso de competencia con los textos anglosajones. Y tercero, porque constituía un reto al que había que hacer frente, por considerar que estábamos en condiciones científicas para afrontarlo.

Contando con profesores de las distintas Universidades de España que incluyen no sólo a fisiólogos sino también a farmacólogos e internistas para aquellas materias donde el nivel de investigación fisiológica y fisiopatológica de los grupos así lo hacía aconsejable, se ha elaborado un texto pensado no sólo para los estudiantes de 2.° curso de medicina sino también para los de farmacia, biológicas y veterinaria. En todos los casos, los profesores, que también son investigadores, aportan su experiencia personal en temas que han contribuido a desarrollar con su propio trabajo experimental.

Se ha intentado en cada momento mantener una uniformidad descriptiva a pesar de la pluralidad de autores y adaptar las nuevas unidades del sistema S.I.

Se ha seguido una metódica expositiva nueva, comenzando por la neurofisiología para continuar después con la sangre y el resto de los sistemas, haciendo en algunos casos pequeñas incursiones en la fisiopatología, cuando ésta nos sirve para comprender mejor los procesos fisiológicos. Se incluye un capítulo sobre nutrición, gran tema olvidado en otros manuales, y también dos capítulos sobre la fisiología hepática, que tampoco aparecen de forma habitual, para terminar con una serie de temas de integración y adaptación del organismo que contribuyen a transmitir al alumno el concepto unitario del mismo que tan necesario es para entender los procesos fisiológicos. El estilo de escritura ha procurado ser sencillo, sin citas en el texto para facilitar su lectura y con gran número de figuras y esquemas a dos colores.

Se incluyen referencias al final de cada capítulo, de revisiones actualizadas para ampliar conocimientos y sólo en algunos casos especiales se citan trabajos originales.

Aunque la dirección de un tratado de tales características debería haber correspondido a alguien con más años de experiencia, la necesidad de que dicha persona tuviera además que gestionar el proceso editorial y asumir una alta dedicación al mismo hizo que recayese sobre mí.

Cada uno de los grandes apartados del libro ha sido coordinado por uno o dos directores asociados elegidos precisamente por ser grandes expertos en el área y que, juntamente con el director, seleccionaron los temas y los autores que debían escribirlo supervisando después también los manuscritos y dibujos para darles la necesaria uniformidad. Vaya pues a ellos el reconocimiento por la excelente labor realizada. La presencia de estos expertos y el gran interés demostrado por la editorial McGraw-Hill/Interamericana, me han permitido en última instancia asumir el reto de llevar adelante este libro y sólo cabe ya esperar que tenga una buena acogida entre los alumnos de las distintas facultades para los que está pensado.

Ninguna obra es capaz de cubrir de entrada todos los objetivos que sus autores se proponen. Algunos temas son quizá demasiado extensos y otros por el contrario podrían ampliarse más. Pretendemos que si hay lugar a sucesivas ediciones estos problemas se puedan ir subsanando, pues es mejor salir adelante con una obra perfectible, que esperar buscando una perfección que sería dificilísimo de conseguir de entrada. Las críticas de profesores y alumnos nos ayudarán (o al menos así lo esperamos) en el futuro para conseguir que este libro pueda ser útil para entender la fisiología a las nuevas generaciones de médicos, biólogos, veterinarios y farmacéuticos de habla hispana. Si conseguimos esto, habremos cumplido con creces nuestro objetivo.

J. A. F. TRESGUERRES
1992

Dedicado a la memoria de mi madre

PARTE I

FISIOLOGÍA GENERAL Y CELULAR

CAPÍTULO 1

Concepto y contenido de la Fisiología.

CAPÍTULO 2

Fisiología del músculo.

CAPÍTULO 3

Los componentes del sistema nervioso.

Capítulo 1

Concepto y contenido de la Fisiología

José M. Delgado García

- Introducción
- Concepto de fisiología
- Características básicas de los seres vivos
- Equilibrio biológico
- Regulación e integración
- A propósito de este libro
- Bibliografía

"Si uno le pide a un químico que trate de averiguar qué es una dinamo, lo primero que hará será disolverla en ácido clorhídrico. Un bioquímico molecular, probablemente, descompondría la dinamo en piezas, describiendo cuidadosamente las vueltas del alambre. Si uno tímidamente le sugiriera que la fuerza que mueve la máquina es, tal vez, un fluido invisible, la electricidad, desplazándose a través de ella, el bioquímico molecular nos rechazaría, calificándonos de *vitalistas*"

A. Szent-Györgyi, *Bioelectronics*, 1968

INTRODUCCIÓN

La especie humana es espectadora maravillada y única, tal vez, de todo lo que existe. En ausencia de los mecanismos cerebrales que hacen posible el estado consciente, el cosmos sería un teatro inmenso y cambiante, pero sin espectadores. Con la ayuda de muy diversas ciencias (Astronomía, Matemáticas, Física, Geología) podemos reconstruir a grandes rasgos los cambios ocurridos en el Universo durante miles de millones de años, hasta llegar al momento actual. Todo cambia y, en esto, los seres vivos no somos una excepción. Desde sus inicios hasta el presente, la vida ha ido desenvolviéndose en un espacio de la corteza terrestre que denominamos *biosfera*. El tema central que integra todos los conocimientos actuales en el ámbito de la Biología es la *evolución*. Los organismos vivos que contemplamos hoy son el resultado de un proceso de génesis, modificación y selección ocurrido a lo largo de más de tres mil quinientos millones de años. Por su parte, el conocimiento más preciso y elaborado que hemos adquirido hasta este momento sobre los seres vivos es el de la naturaleza molecular de la herencia. Frente a esto, los grandes retos de la Biología de nuestro tiempo son los que nos plantean el *desarrollo* y la *cognición*. El desarrollo es el mecanismo mediante el cual se forma un ser vivo de una extraordinaria complejidad estructural y funcional a partir de la información contenida en el genoma de su especie. A su vez, el proceso cognitivo es el fruto de la actividad cerebral, y su estudio representa, con toda probabilidad, la última frontera a la que ha de acceder la ciencia del siglo XXI. Así pues, el estudio experimental de cómo funciona el organismo humano, sobre todo en lo que respecta a los procesos que hacen posible las funciones superiores del cerebro, es objeto de interés particular y se sitúa en los límites de las teorías del conocimiento. Dado que nuestro cerebro está construido con el mismo material que compone el Universo, parece razonable que si somos capaces de entender éste también con el tiempo entenderemos aquél.

¿Qué papel representa o cuál es el sitio de la Fisiología en el estudio de los seres vivos? Aristóteles llamó *fisiólogos* a los seguidores de la escuela filosófica de Mileto, porque éstos pensaban que todo lo que existe (*ph_sis:* naturaleza, lo que surge o brota) está insuflado por un idéntico espíritu creador y, más importante, que la Naturaleza es inteligible (*lógos*: tratado, razón) por el ser humano. Desde una perspectiva contemporánea, la Fisiología trata de explicar la lógica funcional del estado viviente. En palabras de B. A. Houssay, "la Fisiología es la ciencia que estudia los fenómenos propios de los seres vivos y las leyes que los rigen". El fisiólogo se acerca a los seres vivos armado de una pregunta elemental y repetida: ¿cómo funciona? El lector tendrá noticia de cómo otras ciencias de la vida (Biofísica, Biología Molecular, Bioquímica) tratan de explicar los procesos celulares, subcelulares y macromoleculares que subyacen a los fenómenos vitales. El fisiólogo debe ofrecer una perspectiva de conjunto. Los seres vivos no sólo nos sorprenden por su complejidad, sino también por su individualidad, por su delimitación morfofuncional del entorno en el que viven. Los biólogos moleculares utilizan sus poderosas herramientas experimentales para *desentrañar* y reducir a partes inteligibles el complejo entramado que es un ser vivo. Si el *leitmotiv* de la Biología es la evolución, el de la Biología molecular es explicar cómo las interacciones entre biomoléculas producen el estado viviente. La Fisiología se ocupa de dos aspectos en particular no mencionados hasta aquí: la *regulación* y la *integración*. Se trata de entender cómo se coordinan e integran todos los procesos vitales para dar lugar a un ser vivo individualizado capaz de interaccionar con sus semejantes y con su entorno animado o inerte.

En las páginas que siguen se presenta el armazón conceptual en que se apoya la Fisiología del momento y algunos aspectos históricos de interés. Se presenta también una visión integradora de los conceptos actuales sobre los seres vivos y sobre el objeto de estudio de la Fisiología, esto es, los *procesos fisiológicos*. Por último, se delimitan las nociones de equilibrio biológico, regulación e integración que pueden ser muy útiles al lector como marco de referencia para relacionar y unificar el variado contenido que le ofrece una obra de esta naturaleza.

CONCEPTO DE FISIOLOGÍA

En su significado actual, el término *fisiología* fue usado por vez primera por J. Fernel en 1542, en el sentido de conocimiento y estudio de la naturaleza viva; a partir de entonces el término se aplicó al estudio de las actividades vitales de individuos humanos sanos. La ciencia de la Fisiología se conformó a lo largo del siglo XIX, desde el punto de vista experimental y conceptual. En ese siglo se crearon importantes centros para el estudio científico de las funciones de los seres vivos, se publicaron elaborados compendios de los conocimientos fisiológicos de la época y se comenzaron a publicar revistas de la especialidad, muchas de las cuales han llegado hasta nuestro tiempo.

¿Qué estudia la Fisiología?

El concepto actual de *fisiología* es en parte similar al expresado por C. Bernard hace más de cien años. En general y para la mayoría de los autores, la Fisiología es la ciencia que estudia los procesos fisicoquímicos que ocurren en los seres vivos y entre éstos y su entorno. De acuerdo con lo señalado, el peso específico de lo que es Fisiología recae sobre el término *proceso*. Un bioquímico también estudia los fenómenos vitales de los seres vivos desde una perspectiva química y un biofísico hace algo parecido desde una perspectiva física. Y, sin embargo, la Fisiología no es una suma o integración de Bioquímica y Biofísica. Al fisiólogo le interesa el carácter dinámico y funcional de lo que ocurre en los seres vivos. Aquí se entiende por proceso las fases sucesivas de un fenómeno. Por lo tanto, un proceso fisiológico es una sucesión de estados diferentes, y lo que cambia a lo largo de él recibe el nombre de *flujo*.

¿Qué se entiende por proceso fisiológico?

La Fisiología estudia los flujos de materia, cargas, energía e información que de forma continua, rítmica o transitoria ocurren en los seres vivos y en las relaciones de éstos con el mundo circundante. Cualquier ejemplo que se piense de un fenómeno fisiológico (respiración, filtración glomerular, absorción intestinal, comunicación intercelular) es un flujo en sus últimas consecuencias (flujo de oxígeno y anhídrido carbónico; flujo de sodio, potasio y agua; flujo de glúcidos, lípidos y prótidos; flujo de mensajes químicos). Los procesos fisiológicos se mantienen durante toda la vida del individuo o, al menos, durante fases específicas de ésta. Son, además, procesos que nunca llegan al equilibrio que, por ejemplo, se alcanza en un tubo de ensayo, ya que esto significaría la desaparición de su función y, en muchos casos, la muerte del individuo.

El concepto de flujo conlleva dos aspectos relacionados entre sí. En primer término, la presencia de un flujo de materia, cargas o energía supone la existencia de una estructura molecular (por ejemplo, una membrana plasmática semipermeable) como elemento espacial necesario para el mantenimiento del gradiente que lo haga posible. Sin embargo, de acuerdo con el segundo principio de la Termodinámica, ni gradientes ni estructuras pueden mantenerse espontáneamente en un Universo en desorganización. Por tanto, un flujo supone también, en segundo término, la presencia de una fuente de energía metabólica (fundamentalmente el adenosín-trifosfato, ATP, que proviene en última instancia de los alimentos ingeridos) encargada de crear y mantener el gradiente necesario y la estructura a través de la que el flujo tiene lugar. Por ejemplo, para mantener un gradiente adecuado de oxígeno en los alvéolos pulmonares y facilitar su paso a la sangre a un ritmo suficiente es necesario consumir energía no sólo en los movimientos respiratorios, sino también en el mantenimiento continuado de la estructura alveolar, de la síntesis de glóbulos rojos y hemoglobina, etc. Que el balance neto de tan complejas relaciones funcionales sea rentable a los organismos es una de las consecuencias del admirable orden biológico que los caracteriza.

De lo dicho se deduce que la Fisiología posee una *connotación funcional*, referente a la presencia de gradientes, flujos y estados estables de desequilibrio y una *connotación estructural*, referente a la existencia de membranas celulares, compartimientos y otras especializaciones morfológicas. Ambos significados hacen referencia tanto al organismo en sí, como a las relaciones de éste con su entorno físico (ingesta de alimentos, eliminación de desechos, etc.) y social (exploración, comportamiento agonista, etc.). Conforme avance en la lectura de este libro, el lector advertirá que es difícil imaginar un proceso fisiológico en el que no intervenga una estructura determinada, un gradiente creado a su través y una fuerza conjugada que lo mantiene en estado estable; la existencia de flujos transitorios, cíclicos o continuos, es la consecuencia de esta situación.

Tal es el núcleo diferenciador de la Fisiología como ciencia experimental. Sin embargo, como se apuntó en la Introducción, en esta ciencia es fundamental una perspectiva integradora. Y ello no sólo porque su objetivo comprende también el estudio de los procesos de regulación e integración en el organismo completo. La razón principal es que los procesos fisiológicos, aunque se pormenorizan por razones experimentales o didácticas, sólo adquieren un significado biológico cuando se consideran en el organismo completo.

El organismo es un todo individual, separado por su envoltura epidérmica del medio físico que le rodea y, al tiempo, en continuo contacto con él. Todo en el organismo está en renovación continua: los flujos, los gradientes, las estructuras, e incluso las biomoléculas y otros materiales inertes que forman dichas estructuras o que constituyen gradientes y flujos. Y, sin embargo, el organismo se mantiene individualizado como tal durante todo su proceso vital (Fig. 1.1).

CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DE LOS SERES VIVOS

Dado que la Fisiología estudia las características funcionales de los seres vivos, parece conveniente si no definir, al menos delimitar los rasgos principales que los caracterizan.

La materia existe en diversos estados de organización: partículas elementales, átomos, moléculas, agregados moleculares, biomoléculas, orgánulos celulares, células, tejidos, órganos y aparatos, organismos y sociedades. A partir de un cierto grado de complejidad, pero en un punto no definido de entre los diversos estados de agregación de la materia, se considera que ésta tiene una propiedad que caracteriza a los seres vivos.

El origen de la vida

En la actualidad, se acepta que la vida se originó en los océanos de hace unos 3500 millones de años. En esa *sopa primordial* es factible que hubiese abundancia de moléculas relativamente complejas (aminoácidos, nucleótidos, etc.) capaces de polimerizarse y formar cadenas moleculares (péptidos, polinucleótidos, etc.) precursoras de las biomoléculas observables en la actualidad. La escasa disponibilidad de oxígeno en esas etapas geológicas hacía viable la acumulación de tales sustancias. Para que las moléculas puedan interaccionar entre sí es necesaria su proximidad física (a lo que se opone la fuerza de disipación del solvente) y la presencia de catalizadores. En ese momento fue primordial la existencia de moléculas anfóteras capaces de formar cúmulos en el medio acuoso y de delimitar un espacio interno hidrofóbico y una superficie hidrofílica en contacto con el agua. Parece que la bicapa lipídica que caracteriza a la membrana plasmática celular ha tenido una participación crucial en el origen y la perpetuación de la vida tal y como la conocemos hoy. En el interior de estas vesículas las sustancias prebióticas habrían podido interactuar y concentrarse; alguna de ellas incluso

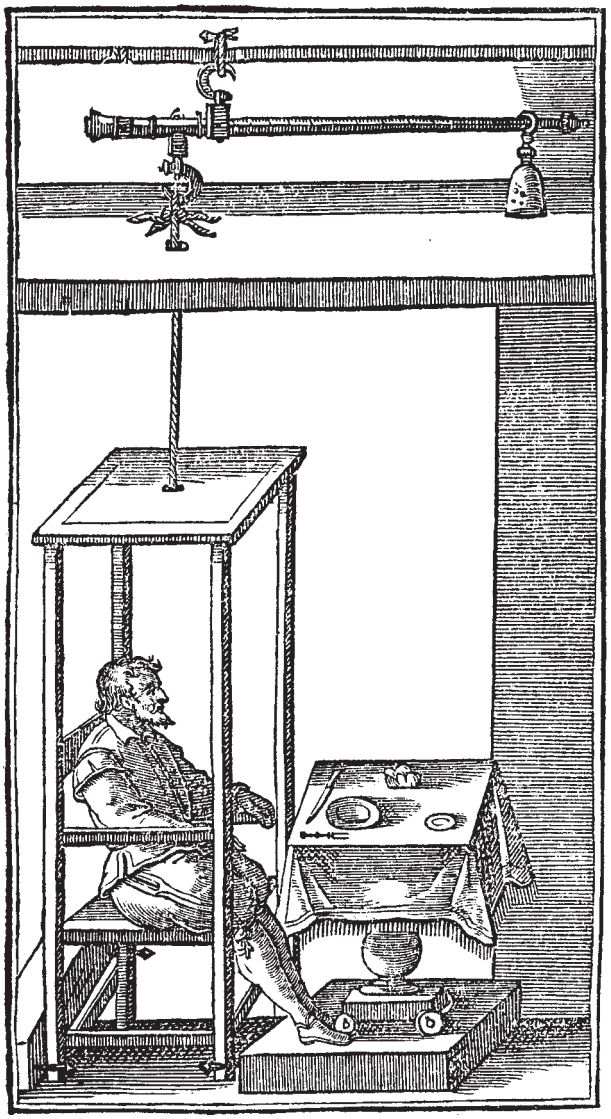


Figura 1.1. *La báscula habitable y la determinación experimental de algo que no se siente.* El médico veneciano Santorio Santorio (1561-1636) fue uno de los iniciadores de la experimentación fisiológica introduciendo el uso de sofisticados instrumentos de medida como el que aquí se ilustra. Fue pionero en el estudio de los procesos metabólicos. Su contribución más importante fue la descripción de la perspiración insensible, es decir, la transpiración que ocurre constantemente a través de la piel y que, al contrario que la sudoración, no es percibida por el individuo.

pudo comenzar a representar el papel de catalizador. Al tiempo, la formación de cadenas estables de ácido desoxirribonucleico (ADN) haría posible la multiplicación celular, manteniéndose así el principio fundamental de que el ser vivo siempre está delimitado físicamente con respecto a su entorno, manteniendo en su interior los códigos funcionales para sobrevivir y reproducirse, pero, al mismo tiempo, capturando de su alrededor los elementos materiales necesarios para su supervivencia.

La separación de funciones y su especialización durante el transcurso de la evolución ha ido ligada a la creación de compartimientos. El paso de procariotas a eucariotas supuso un aumento del orden interno celular, con la definición y delimitación de espacios subcelulares y con una adecuada separación del núcleo celular, como elemento gestor del comportamiento celular, pero definitivamente separado del mundo exterior. Los seres multicelulares hasta el hombre repiten, de modo extremadamente complejo, el mismo esquema. Aunque un ser humano está formado por más de 10^{14} células, la piel delimita un *medio* interior, separado del entorno y regulado de modo activo para mantenerlo estable. Además, existe asimismo un *mundo* interior, representado fundamentalmente por el cerebro, encargado de elaborar estrategias y comportamientos con los que adecuarse al siempre cambiante entorno; no obstante, en esta situación, el elemento gestor está también aislado del medio externo, con el que se comunica a través de los receptores sensoriales y sobre el que actúa con los distintos tipos de efectores, en particular, con el músculo estriado.

¿Qué es la vida?

En la Tabla 1.1 se muestra un resumen de los atributos fundamentales que, según doce prestigiosos fisiólogos, bioquímicos, genetistas y filósofos de los siglos XIX, XX y XXI, caracterizan a la materia viva. Del análisis detenido de dicho cuadro se pueden extraer interesantes conclusiones.

En primer lugar, a pesar de que más de cien años separan al primer autor mencionado del más reciente, la relación de características fundamentales de los seres vivos propuestas por los doce autores seleccionados es bastante reiterativa y puede resumirse en: reproducción, nutrición, organización, crecimiento, propósito específico, excitabilidad y motilidad, y, por último, adaptabilidad.

Es curioso que los autores incluidos en el cuadro más alejados de las ciencias de la vida (filósofos, matemáticos y físicos) son los que señalan como específicos de los seres vivos tres aspectos que no parecen llamar la atención de sus compañeros, más próximos por su formación a la Biología. Los tres aspectos mencionados son la excitabilidad, la motilidad y la capacidad de adaptarse al medio circundante. Los fisiólogos clásicos (J. Loeb, J. B. S. Haldane) al describir las propiedades fundamentales de los seres vivos hacen hincapié en su capacidad para sintetizar materiales específicos a partir de otros materiales inespecíficos y más desorganizados. En cambio, los biólogos moleculares y genetistas destacan más los aspectos relacionados con las biomoléculas y con los mecanismos de multiplicación y herencia con modificación.

En resumen, puede que de todos los intentos indicados para describir las propiedades fundamentales de los seres vivos, la síntesis más acertada sea la realizada por C. Bernard: reproducción, nutrición e idea directriz serían para él los elementos característicos y específicos de la materia viva.

TABLA 1.1. CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LOS SERES VIVOS SEGÚN DIVERSOS AUTORES

F. Engels (1878)	**C. Bernard (1878)**	**J. Loeb (1916)**	**J.B.S. Haldane (1939)**	**H. Davson (1962)**	**C.H. Wadington (1968)**	**J. Monod (1971)**	**A.C. Giese (1973)**	**A.L. Lehninger (1975)**	**J. Maynard Smith (1986)**	**F.E. Yates (1993)**	**D.E. Koshland Jr (2002)**
Filósofo de la Naturaleza	Fisiólogo	Fisiólogo	Fisiólogo	Biofísico	Genetista	Biólogo molecular	Biofísico	Bioquímico	Evolucionista	Fisiólogo teórico	Biólogo molecular
	Reproducción			Reproducción	Información transferible por herencia	Invariancia reproductiva	Reproducción	Autorreplicación	Multiplicación y herencia con variación	Reproducción	Programa
Autorregulación (asimilación y desasimilación	Nutrición	Síntesis de material específico	Mantenimiento de una estructura específica	Transformación de la energía			Nutrición	Transformación de la energía	Renovación constante de componentes		Energía
				Organización				Organización	Partes con funciones específicas	Auto-organización	Compartimentación y Seclusión
	Idea directriz					Teleonomía		Propósito específico		Mantenimiento de forma y función. Regeneración	Improvisación y Regeneración
Crecimiento				Crecimiento		Morfogénesis autónoma	Crecimiento			Crecimiento y desarrollo	
Irritabilidad				Excitabilidad							
				Adaptación			Respuesta al medio			Adaptación	Adaptabilidad
Motilidad											

Una perspectiva integradora

Desde una perspectiva termodinámica, los seres vivos son sistemas abiertos en continuo intercambio de materia, energía e información con el medio que les rodea; se encuentran por tanto en un estado de desequilibrio permanente (*estado estable*) sometidos a un proceso continuo de renovación de todos los materiales que los forman, sin por ello perder su identidad. La constante de equilibrio del estado estable es siempre distinta de la constante pasiva del sistema del que forma parte. En estado inerte, el sistema caerá a su constante de equilibrio pasiva. La vida no es, pues, la instauración o el mantenimiento de un equilibrio, sino el continuo mantenimiento de desequilibrios.

Otra característica fundamental de los seres vivos es que están más organizados que el medio que les rodea y que mantienen esa situación a lo largo de sus vidas. Para ello presentan niveles sucesivos (genético, conductual y abstracto) de adaptación al medio externo. No son, por otra parte, máquinas automáticas que respondan de modo pasivo y reflejo a los estímulos del entorno, sino más bien entidades capaces de resolver problemas de modo activo y con soluciones adaptadas e inesperadas. Los seres vivos unicelulares están muy limitados al espacio físico que les rodea, pero los animales multicelulares son grandes exploradores de su entorno, y se adaptan a muy diversos nichos biológicos. En este sentido, conviene recordar que el comportamiento de los animales y del hombre no sólo funciona para eliminar tensiones, sino que también tiende a crearlas, por *motivos* más o menos definidos. Estos diversos programas conductuales proceden de su mundo interior y pueden ser modificados de acuerdo con las circunstancias (adaptaciones conductual y abstracta) o mediante herencia con variación (adaptación genética).

EQUILIBRIO BIOLÓGICO

En el marco conceptual esbozado hasta aquí es más fácil situar el objeto de la Fisiología: el estudio de los estados estables de desequilibrio mantenidos de forma activa en y por los seres vivos. En este apartado se consideran algunos conceptos básicos que ayudarán al lector a entender las líneas maestras de la organización funcional de los animales y del hombre.

Orden biológico

Hay un cuádruple orden subyacente a la principal característica de los animales, que es, como ya se ha mencionado, la organización. Este orden se manifiesta desde los puntos de vista estructural, funcional, informativo y biológico. El *orden estructural* hace referencia a las formas, a la compartimentación, a la ordenación espacial de órganos, aparatos y sistemas. El *orden funcional* hace referencia a la dinámica de los fenómenos vitales, al trasiego continuo de nutrientes y metabolitos. El *orden informativo* se refiere al flujo de códigos y mensajes. A veces se afirma que la Fisiología se ocupa del estudio de las propiedades energéticas y funcionales de los organismos, mientras la Morfología lo hace de sus formas. Sin embargo, como se apuntó con anterioridad, el orden funcional es irreal (ideal) sin una sustancia material que le sirva de soporte. Por otra parte, la significación de un mensaje, su *especificidad* o *modalidad*, depende de la ruta por la que circula, de sus lugares de procedencia y destino, pero no de las características fisicoquímicas del transmisor, mensajero o receptor. Sirva de ejemplo que el neurotransmisor acetilcolina transmite mensajes muy distintos al músculo estriado, al músculo cardíaco y a las neuronas talámicas o corticales. Por tanto, es en el *orden biológico* en el que ocurren los procesos que aquí se califican de fisiológicos. El orden biológico encierra una adecuación real entre estructura y función y, al tiempo, confiere significado a los mensajes de origen nervioso y endocrino, permitiendo una aproximación completa al estudio de la lógica funcional de los seres vivos.

A muy largo plazo el orden funcional incide sobre el estructural, ya que las soluciones biomecánicas viables suelen ser limitadas. Por ejemplo, a lo largo de la evolución el vuelo ha sido *inventado* en al menos cuatro ocasiones (pterosurios, insectos, aves y murciélagos) y la solución fue siempre la incorporación de extensiones ligeras y movibles colocadas a ambos lados del cuerpo.

Significado biológico

Un aspecto importante de los procesos fisiológicos es su *significado biológico*. Todo proceso fisiológico forma parte de una función global, esto es, está integrado en un todo que es el organismo, el ser vivo en el que el proceso tiene lugar. El significado biológico de un proceso fisiológico es, por tanto, el análisis de su contribución al funcionamiento del organismo completo y su *sentido* dentro del mismo.

El análisis del significado biológico de un proceso fisiológico ha de realizarse con gran cautela, ya que se corre el riesgo de incurrir en interpretaciones finalistas. Una actitud teleológica en la explicación de los fenómenos vitales es siempre desaconsejable, sobre todo si se pretenden dilucidar las funciones fisiológicas como si todas poseyesen un sentido preciso y estuviesen orientadas al mejor rendimiento del organismo. La pregunta *¿para qué sirve...?* suele ser perniciosa en Fisiología. En primer lugar, puede tener sentido si se aplica, por ejemplo, a un órgano (¿para qué sirve el hígado?), pero carece de él si se aplica a un organismo (¿para qué sirve un elefante?). En cualquier caso, esta cauta actitud al enjuiciar el significado de un proceso fisiológico no supone la inexistencia de un *proyecto vital* presente en los seres vivos (idea directriz, teleonomía, propósito específico; véase Cuadro 1.1), pero sí un aviso de prudencia. En lo posible, se debe evitar recurrir a las explicaciones finalistas (el sueño existe para recuperarse de la vigilia) y antropomorfas (los elefantes existen para que los niños disfruten en el parque

zoológico), sobre todo, si la función que se estudia se puede analizar y explicar en términos más moderados.

Reduccionismo, vitalismo y emergentismo

Otro aspecto importante relacionado con los seres vivos se puede plantear de este modo: ¿Hay algo particular y específico en la materia viva que la diferencia de la materia inerte (inanimada)? Es una pregunta cuya respuesta no sería unánime entre los fisiólogos contemporáneos, ya que los *vitalistas* piensan que la materia viva es portadora de propiedades no presentes en la materia inanimada. El vitalismo fue ya duramente refutado por los filósofos materialistas del siglo XVIII, y vuelto a contestar por positivistas y marxistas en los siglos XIX y XX. Quizá hoy está en su punto más bajo de aceptación, pero de un modo u otro siempre impregna el pensamiento biológico o se infiltra en él.

Un avance importante de las ciencias biológicas de este siglo ha sido la posibilidad de explicar ciertas funciones con apariencias de propósito o finalismo usando para ello métodos y concepciones propios de la Física y la Química. Por su parte, teóricos de las ciencias biológicas como L. von Bertalanffy no han dudado en explicar las diferentes propiedades de la materia animada y de la inerte a partir de conceptos extraídos de la termodinámica de procesos irreversibles aplicada a los sistemas abiertos. Así por ejemplo, la tendencia a alcanzar un peso determinado en una rata adulta, con cierta independencia de las vicisitudes ambientales, es una propiedad —que este autor denomina *equifinalidad*— del estado estable que caracteriza a los seres vivos (Fig. 1.2).

Aunque recurrir al vitalismo parece hoy innecesario, sigue rondando la cuestión de que los sistemas complejos manifiestan propiedades no deducibles del análisis reduccionista de sus partes. Así, cada nivel de integración de los organismos (biomoléculas, células, tejidos, órganos, aparatos y sistemas, organismo, sociedades) presenta características que le son propias. Por ejemplo, al igual que no se puede deducir el Código Penal de los conocimientos neuropsicológicos de que disponemos, tampoco es aceptable pensar que la conducta maternal se puede reducir a fenómenos descriptibles en los niveles celular y molecular. La clásica afirmación de que el todo es más que las partes, no encierra, pues, ningún misterio inasequible al método experimental; indica más bien que los sistemas complejos compuestos de elementos múltiples y con enormes posibilidades de interacción muestran posibilidades de funcionamiento no fácilmente deducibles del estudio de sus componentes. Por tanto, cada nivel de integración puede presentar principios funcionales difícilmente predecibles desde los niveles inferiores. Esta interpretación es particularmente válida para el estudio y entendimiento de lo que se ha dado en llamar funciones cerebrales superiores, como el aprendizaje, el pensamiento o las emociones.

Descripción frente a explicación

En este apartado se insiste de nuevo en la importancia de situar los conocimientos fisiológicos en los niveles de integración en los que se describen o explican. Los diversos procesos fisiológicos se pueden *describir*, es decir, señalar lo que son o en qué consisten. Por ejemplo, es posible describir las acciones de la hormona adrenalina en los distintos tejidos o las características eléctricas del potencial de acción. En el primer caso, la descripción es a nivel tisular, en el segundo a nivel celular. Pero ya se ha señalado que lo que importa desde el punto de vista fisiológico es *explicar* cómo funciona: cómo actúa la adrenalina sobre las células que forman esos tejidos, o cómo diversos tipos de canales iónicos localizados en la membrana plasmática producen el potencial de acción. Nótese que la explicación ocurre según lo dicho en un nivel inferior a aquel en que se realiza la descripción. Para la adrenalina, la descripción es a nivel tisular y la explicación a nivel celular. Para el potencial de acción, la descripción es a nivel celular y la explicación a nivel molecular.

Por tanto, existen distintos niveles de explicación. Sin embargo, es muy importante darse cuenta que explicar un mecanismo a nivel celular puede ser muy similar a describirlo a nivel molecular; es decir, lo que es explicación a un nivel es descripción en el nivel subyacente. Para cualquier estadio del conocimiento fisiológico, siempre conviene buscar la explicación correspondiente en el nivel inferior al fenómeno que se describe. Cuanto más profundo sea el conocimiento, más básico será el nivel en el que se puede

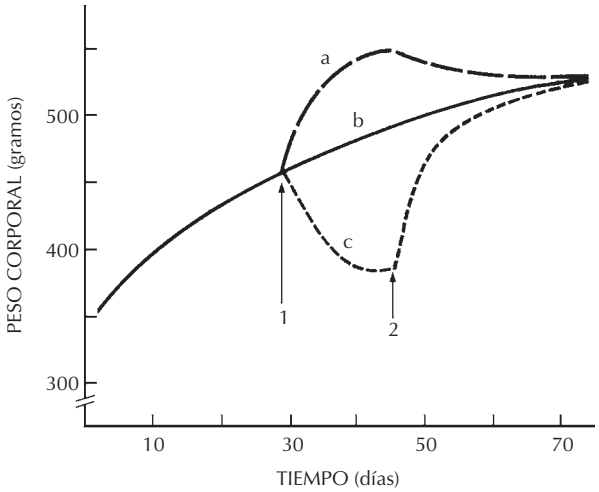


Figura 1.2. *Ilustración del concepto de equifinalidad.* La gráfica representa la evolución del peso medio de un grupo de ratas. A partir de la flecha 1, un tercio de los animales se sobrealimentó (a), otro se mantuvo en la dieta normal (b) y otro se mantuvo con una dieta más baja de lo normal. A partir del momento indicado por la flecha 2, se permitió a los tres grupos de animales alimentarse según sus deseos. Nótese que a partir de entonces, los animales sobrealimentados perdieron peso y los infraalimentados lo ganaron hasta alcanzar en ambos casos los valores medios del grupo control. (Modificado de KEESEY RE y cols.: *The role of hypothalamus in determining the body weight set point.* En: *Hunger: Basic mechanisms and clinical implications.* Novin D, Wyrwicka W, Bray GA (eds.). Nueva York, Raven Press, 1976:243-255).

explicar el mecanismo de un proceso fisiológico determinado. No obstante, como norma general, en la interpretación de cómo funciona un sistema biológico no se pueden saltar impunemente los distintos niveles de integración.

Conceptos de medio intracelular, medio interno y medio externo

Como se ha sugerido anteriormente, el antecesor común a los procariotas y eucariotas tuvo que disponer de una envoltura o membrana plasmática que delimitase su interior del mar inmenso donde se encontraba. Esto permitiría las interacciones bioquímicas entre elementos almacenados selectivamente en el interior celular, tras su captación del medio extracelular. Ciertos materiales captados del medio externo podrían ser utilizados en la obtención de materiales y energía para los procesos metabólicos. En esta situación, el genoma responsable de la supervivencia de la célula y de su multiplicación queda físicamente separado del medio acuoso en el que las células se encuentran. Hemos de suponer que el medio externo marino permitiría la supervivencia celular, por lo que las células podían interaccionar con su entorno sin estar sometidas a grandes variaciones en la disponibilidad de nutrientes o en otras variables ambientales (pH, temperatura, presión osmótica).

Pero hace unos 300-400 millones de años se inició la colonización de la tierra firme por plantas, insectos y anfibios. El medio aéreo terrestre obligó a estas especies al diseño de un *medio interno* (referido a temperatura, pH, presión osmótica, gases sanguíneos, concentración de determinados iones y disponibilidad continuada de nutrientes) similar en su estabilidad al medio marino de aquella era geológica. Fue C. Bernard a mediados del siglo pasado quien llamó la atención sobre la constancia del medio interno que baña todas las células, frente a la variabilidad de las condiciones observables en el medio externo. El sentido biológico de este medio interno es, pues, ofrecer a todas las células del organismo un medio estable del que toman las sustancias que necesitan y al que arrojan sus productos de desecho, sin que por ello se consuman o acumulen las sustancias, sino que todas se mantienen en las concentraciones necesarias para hacer posible los gradientes y flujos que las células necesitan. Esta capacidad se mantiene incluso frente a grandes variaciones en el medio externo, esto es, en el entorno físico del individuo. No fue sino hasta 1926 cuando un fisiólogo (A. B. Macallum) observó que el medio interno de los animales terrestres presenta una composición iónica similar a la del agua marina. Así, para sobrevivir en la superficie terrestre los seres vivos se vieron en la necesidad de proveerse de una envoltura similar a aquella en la que había surgido la vida. No debe sorprender en demasía al lector esta decisión, porque ahora que se inicia la era de los viajes espaciales, el hombre ha de viajar al espacio envuelto en un medio externo protector que en todo simula la biosfera a la que sus antepasados accedieron hace varios centenares de millones de años.

Conceptos de homeostasis y homeocinesis

El concepto de medio interno fue decisivo en el desarrollo de la Fisiología del siglo pasado, ya que ofreció una estructura de referencia en la que insertar sucesivos descubrimientos relativos sobre todo a los procesos metabólicos (anabolismo y catabolismo), a la respiración tisular y a las diversas funciones de los sistemas excretores. Asimismo, el medio interno se reveló como un sistema en el que es posible el envío de mensajes químicos de carácter regulador que pueden acceder con prontitud y simultaneidad a todas las células que componen un organismo.

La estabilidad del medio interno requiere la presencia de complejos mecanismos fisiológicos que se encargan de mantener las distintas concentraciones o valores dentro de unos límites adecuados para la supervivencia. En los años 30 del siglo pasado, W. B. Cannon propuso el término de *homeostasis* (de *hómoios*: parecido y *stásis*: detención) para indicar la uniformidad y estabilidad del medio interno frente a un entorno siempre cambiante. Sin embargo, para el concepto de proceso fisiológico presentado aquí, el término homeostasis tiene una significación estática referida preferentemente a concentraciones o valores estables, olvidando el carácter eminentemente dinámico de los procesos fisiológicos. Así por ejemplo, se puede considerar que el valor regulado es una determinada concentración de glucosa en sangre (algo menos de 1 g/L), cuando sería más interesante considerar el flujo continuo a que está sometida la molécula de glucosa, desde los procesos alimentarios y digestivos, pasando por los mecanismos de almacenamiento y liberación hasta llegar al gradiente mínimo necesario para que esté disponible en las condiciones adecuadas para los distintos tejidos. Este carácter dinámico de lo que se regula realmente (flujos, gradientes) está implícito en el concepto de *homeocinesis*.

REGULACIÓN E INTEGRACIÓN

Los procesos fisiológicos están regulados por otros procesos, y todos ellos se integran en la unidad que forma cada organismo. Éste, a su vez, interacciona con su entorno, con su medio externo, obteniendo de él los materiales y la energía que necesita para mantener su propia organización interna. Existe pues un continuo contacto y relación entre los fenómenos vitales que se simultanean o suceden en el organismo, y un permanente intercambio entre el organismo y su entorno.

De lo dicho se desprende que es un tanto artificial tratar de entender los procesos fisiológicos separados de la totalidad del organismo y, al tiempo, a éste del medio en el que se desenvuelve. Si se hace así es con el fin de explicarlos con mayor sencillez o para estudiarlos con mayor facilidad y mejor control experimental; pero luego (y en ambos casos) hay que reintegrarlos y buscar su significado biológico en la totalidad del ser vivo. Ocurre que, en particular en nuestros días, las técnicas experimentales y el propio diseño de la investigación biológica tienden a usar una aproxima-

ción de *arriba→abajo*, esto es, buscando casi siempre la explicación molecular de un fenómeno observado a cualquier nivel de integración superior al de las biomoléculas. El trabajo del fisiólogo es, en cierta forma, parecido al de Sísifo, condenado por Zeus a empujar una piedra enorme hasta lo alto de una montaña, la cual rodaba ladera abajo sin remisión, nada más alcanzar la cima. Como ya se ha señalado, el reduccionismo no es la imagen invertida de la integración de conceptos, en particular por la presencia de propiedades emergentes, impredecibles, que sólo se ponen de manifiesto en el funcionamiento del sistema al completo.

Regulación intracelular

La célula es la unidad morfofuncional básica de los seres multicelulares y, como se indicó con anterioridad, presenta características básicas que se amplifican en los animales superiores. No obstante, téngase en cuenta que un protista (por ejemplo, un paramecio), a pesar de ser unicelular, es capaz de presentar una compleja conducta de interacción con su medio físico, sus semejantes y sus predadores y presas. En concreto, las células ya presentan mecanismos internos de regulación de sus procesos metabólicos que tan vitales serán para los seres multicelulares. Ejemplo de lo que decimos es la presencia de *enzimas alostéricos* (es decir, con dos estados) susceptibles de ser regulados por la concentración de producto sintetizado por la cadena metabólica de la que el propio enzima es parte inicial. Este sistema regulador de la síntesis de determinados productos intracelulares es una versión simplificada, pero no por ello menos útil, de los sistemas de regulación por retroalimentación negativa que se explican más abajo. Otro ejemplo de regulación intracelular es el descrito en 1959 por F. Jacob y J. Monod en la bacteria *Escherichia coli*. Estos autores identificaron la presencia de *proteínas represoras* de la síntesis de determinados enzimas en ausencia de los substratos que justifiquen su actividad. En este caso, se hace una previsión de las necesidades de síntesis de cadenas de enzimas, manteniendo abierta la posibilidad de sus síntesis en función de las disponibilidades de substrato en el entorno de la bacteria.

Por otra parte, la célula dispone de transportadores de membrana que regulan la entrada de solutos con o sin carga en su interior, así como de mecanismos para su almacenamiento o utilización. Naturalmente, todos estos procesos activos de creación de gradientes y diferencias se realizan con el consumo de energía metabólica, generalmente en forma de ATP.

Regulación del medio interno

Así pues, los animales repiten, amplificados y con mayor complejidad, sistemas de regulación y control ya presentes en los seres unicelulares y en las propias células que los integran. Los mecanismos homeostáticos (u homeocinéticos) mantienen la constancia del medio interno por la acción coordinada de muy diversos mecanismos. La mayoría de estos procesos fisiológicos reguladores siguen el diseño de los sistemas de retroalimentación negativa. Cuando el valor de una variable se sitúa por encima o debajo del valor deseado (el cual depende a su vez de otras necesidades y pulsiones) se pone en marcha un mecanismo regulador que, por ejemplo, inhibe su síntesis o la potencia. El lector hallará ejemplos palpables de estos sistemas de regulación en el Capítulo 74, en el que se explica la regulación endocrina de los niveles sanguíneos de glucosa. También encontrará ejemplos detallados de los sistemas de regulación por retroalimentación en los Capítulos 83 y 86, al hablar de la regulación corporal de la temperatura y la ingesta de alimentos y agua.

En determinados procesos, como la fase inicial del potencial de acción (Capítulo 4) o los estadios iniciales de la ovulación (Capítulo 88) se ponen en marcha mecanismos de retroalimentación positiva, mediante los cuales se favorece el incremento de un proceso o función. Por ejemplo, una despolarización relativamente pequeña de la membrana plasmática de una célula excitable puede producir la apertura de canales iónicos para el ión sodio, que penetra en la célula siguiendo su gradiente de concentración. La entrada de sodio al interior celular despolariza la célula más todavía, lo que produce la consiguiente apertura de nuevos canales de sodio, etc.

Como se indicaba antes para *E. coli*, los animales disponen también de múltiples mecanismos de previsión de sucesos de probable ocurrencia. Estos mecanismos de anteroalimentación (positiva o negativa) existen desde en las cadenas metabólicas hasta en los procesos de comunicación y coordinación neuronal. Un ejemplo de mecanismo de anteroalimentación es el incremento de la frecuencia cardíaca, y de otros parámetros de la función cardiovascular, en anticipación a un ejercicio físico inminente (véanse Capítulos 42 y 43). Por otra parte, la propia actividad de complejas estructuras nerviosas como el cerebelo parece regirse por la utilización de sistemas de regulación por alimentación anterógrada (véase Capítulo 6); mediante estos mecanismos se hace una previsión de cuál va a ser el estado del sistema neuromuscular inmediatamente después de iniciado un movimiento y se ponen en marcha con antelación órdenes nerviosas correctoras.

Aunque normalmente los términos regulación y control se usan como sinónimos, debería reservarse el uso del término *regulación* para los mecanismos homeostáticos automáticos. La regulación inconsciente del medio interno nos libera de tener que regularlos con mecanismos de atención conscientes, por lo que estos últimos se pueden destinar por completo a los procesos interactivos con el medio externo físico y social. El término *control* debería utilizarse para hacer referencia a actos conscientes o voluntarios destinados a intervenir en una situación que afecte de un modo u otro a los intereses del individuo.

Integración de procesos y funciones

Un animal no es un rompecabezas que se pueda reconstruir pieza a pieza, sino un complejo entramado de

estructuras y funciones relacionadas en tiempo y espacio a muy diversos niveles de integración. Existen más de 200 tipos celulares diferentes, sin contar los presentes en el sistema nervioso. Estos diferentes tipos celulares cumplen funciones distintas y complementarias, siendo necesario que su contribución se coordine con las necesidades reales del conjunto, esto es, del individuo. Los sistemas nervioso y endocrino son los encargados de regular el conjunto, aunque existen otros muchos sistemas de regulación presentes en el interior de las propias células, en microambientes locales, etc. Además, procesos y funciones se activan o desactivan en función de circunstancias ambientales, condicionamientos sociales, situaciones de emergencia, etc. Principalmente en la última sección de este libro se consideran situaciones del entorno físico, individuales y sociales en las que la compleja maquinaria orgánica interviene como un todo.

Rangos funcionales, aclimatación y adaptación

Cada variable fisiológica permite una determinada variación en relación con su valor medio. El *rango* de esta variación depende de muchos factores, y no es igual para todas las variables conocidas. Por ejemplo, el pH sanguíneo acepta muy limitados cambios sobre su valor medio. Otras estructuras presentan un mayor *factor de seguridad*. El tubo digestivo puede ser resecado hasta casi la mitad de su longitud sin comprometer la supervivencia del individuo. Esto no quiere decir, como se advirtió más arriba, que se pueda interpretar como superfluo en un 50%; baste considerar la considerable mejora en la alimentación humana en los últimos 50 años y la situación alimentaria para nuestra especie hace por ejemplo 5000 años. Pero sí es cierto que los factores de seguridad para determinadas estructuras, funciones y estados son muy diferentes.

Existen mecanismos en el organismo que pueden ser activados para *aclimatarlo* a situaciones ambientales muy distintas de las usuales. Ejemplo típico es el proceso de adaptación a la altitud (véase Capítulo 53). Estos mecanismos pueden ser muy dispares entre sí y ponerse de manifiesto a corto, medio o largo plazos. Por ejemplo, en la regulación de la temperatura corporal intervienen procesos fisiológicos celulares (modificación de la actividad mitocondrial), regionales (vasodilatación, vasoconstricción), mecanismos hormonales (mayor o menor liberación de hormona tiroidea) o el individuo completo (ponerse a la sombra o al sol).

El término *adaptación* debería reservarse para las situaciones en las que se produce un cambio en el genoma de una especie que supone alguna ventaja para los que lo heredan. Tal vez tenga también valor adaptativo la presencia de estructuras y o funciones carentes de sentido biológico. Esta indefinición morfofuncional las hace susceptibles de una utilidad en potencia, si se presenta el caso.

A PROPÓSITO DE ESTE LIBRO

Por sus orígenes anatómicos y médicos, es tradicional que los manuales de Fisiología Humana se organicen siguiendo los distintos órganos, aparatos o sistemas. En este sentido, este manual no es una excepción. Sin embargo, se encarece al lector que trate siempre de hacer una integración mental de lo que lee, rescatando lo que es funcional de su soporte estructural. Así, las secciones sucesivas dedicadas, por ejemplo, al sistema nervioso, sistema circulatorio y sistema digestivo deben también entenderse en términos de procesamiento de información, transporte, nutrición y metabolismo. Como es lógico, la enorme información disponible acerca de la Fisiología Humana obliga a seguir una sistematización en su presentación, lo que supone un cierto carácter disgregador. No obstante, con la lectura progresiva se irá alcanzando una perspectiva de conjunto. Los datos, descripciones e interacciones localizadas representan primeros planos o breves escenas que sólo toman un sentido completo una vez terminada la lectura completa del libro.

Aunque este libro se centra en el estudio de la Fisiología Humana, es evidente que muchos de los datos y mecanismos que en él se describen proceden de estudios experimentales realizados en especies próximas a la nuestra. En realidad, innumerables procesos, funciones y mecanismos son básicamente similares para todas las especies animales. Y en lo referente a las diferencias, siempre se comprenderá de un modo más completo el funcionamiento de nuestro organismo entendiendo cómo funcionan otros seres vivos.

Cuando los conocimientos actuales así lo permiten, se ha incluido una descripción de aspectos fisiopatológicos con una doble finalidad: iniciar al lector en el conocimiento de los procesos funcionales subyacentes a distintos procesos patológicos e ilustrarlo sobre las diferentes posibilidades de funcionamiento, anómalo o no, que se manifiestan cuando se altera la integridad funcional del organismo. En numerosas ocasiones, los síntomas característicos de un proceso patológico aparecen cuando se superan los rangos funcionales, desapareciendo al tiempo la capacidad para compensarlos. En este sentido un buen conocimiento de la fisiología de un órgano o sistema puede poner sobre la pista de lo que se avecina; sería como decir que las tendencias van por delante de los hechos. Así pues, actuando con previsión se puede evitar, a veces, la aparición de un síntoma.

El libro se ha dividido en diez grandes partes. En la primera (FISIOLOGÍA GENERAL Y CELULAR) se consideran los aspectos básicos que caracterizan a las células excitables, principalmente la neurona y la fibra muscular. Entre los Capítulos 4 a 11 (segunda parte: NEUROFISIOLOGÍA I) se presenta una visión sucinta de los conocimientos básicos existentes acerca del funcionamiento del sistema nervioso, desde los mecanismos de la comunicación neuronal, hasta la organización de los sistemas motores. También se presenta un panorama actualizado de las funciones nerviosas superiores. La tercera parte (Capítulos

12 a 16; NEUROFISIOLOGÍA II) se destina a la presentación pormenorizada de los distintos sistemas sensoriales que detectan distintas manifestaciones de la energía como fuentes imprescindibles de información para el funcionamiento coordinado del individuo en relación con los acontecimientos de su entorno.

La FISIOLOGÍA DE LA SANGRE (cuarta parte) se explica entre los Capítulos 17 y 23. Por su especial interés experimental y clínico, se destinan dos Capítulos (21 y 22) al estudio del sistema inmunitario. El complejo trabajo regulador del equilibrio hidrosalino que realiza el riñón se presenta en los Capítulos 24 a 31 (quinta parte: FISIOLOGÍA RENAL). Una vez explicada la anatomía funcional renal y los mecanismos de filtración, absorción y secreción, se incluye un apartado sobre la fisiopatología de este órgano excretor.

El sistema cardiovascular tiene una enorme importancia en la Fisiología y la Patología Humanas. En consecuencia, al estudio de la FISIOLOGÍA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR (sexta parte) se dedica un total de 13 Capítulos (del 32 al 44), comprendiendo desde las propiedades funcionales de la célula cardíaca, pasando por un detallado estudio del corazón como bomba impulsora de la sangre, hasta la explicación pormenorizada de las propiedades funcionales de los distintos tipos de vasos sanguíneos, generales y regionales. La FISIOLOGÍA DEL SISTEMA RESPIRATORIO (séptima parte) se explica entre los Capítulos 45 a 54, considerándose la mecánica respiratoria, los procesos de intercambio gaseoso, el transporte por la sangre de los gases respiratorios y la regulación nerviosa y humoral de la respiración. Por su interés aplicado, se incluye un capítulo sobre la adaptabilidad de la respiración a diversas condiciones especiales.

La FISIOLOGÍA DEL SISTEMA DIGESTIVO y la NUTRICIÓN (octava parte) se estudian en los Capítulos 55 a 64. Se presentan paso a paso los distintos estadios de la función digestiva y de los procesos de ingestión, absorción y excreción, así como una visión detallada de los aspectos más importantes desde un punto de vista médico de la nutrición en el hombre.

La novena parte (Capítulos 65 a 82) se ocupa de la FISIOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO. El sistema endocrino es el otro gran regulador de las funciones corporales y su conocimiento tiene un doble interés fisiológico y clínico. Los tres primeros capítulos se destinan a explicar una visión pormenorizada de los mecanismos y características de la acción hormonal. Seguidamente se introducen una a una todas las glándulas de secreción interna, con pertinentes comentarios de carácter fisiopatológico o acerca de las técnicas de exploración de la función endocrina.

Por último, los mecanismos de INTEGRACIÓN Y ADAPTACIÓN DEL ORGANISMO se exponen en la décima parte (Capítulos 83 a 90). Esta sección se centra en la exposición de diversas funciones que requieren la intervención de muy variados sistemas reguladores de los organismos, como la regulación de la temperatura corporal y de la ingestión de alimentos y agua, la fisiología de la respuesta corporal o el papel de los ritmos biológicos en el funcionamiento global de los seres vivos.

Recuerde el lector que el fisiólogo es un corredor de fondo. Se requiere tiempo, dedicación y paciencia para tener una visión de conjunto sobre cómo funciona el cuerpo humano. La Fisiología obliga también a un razonamiento sistemático; las respuestas de corte finalista y antropocéntrico suelen despistar. La explicación o entendimiento correcto de un mecanismo no suele ser inmediata y simplista, sino que necesita estudio y elaboración; eso sí, una vez comprendido el proceso fisiológico, la explicación correcta tendrá indudablemente cabida en el espacio de lo razonable. A fin de cuentas, el conocimiento, que es fruto de nuestros procesos mentales, describe la realidad, no se la inventa.

BIBLIOGRAFÍA

Alberts B *et al*. *Molecular biology of the cell*. Nueva York, Garland Publishing, 1994.

Bernard C. *Introducción al estudio de la Medicina Experimental*. Buenos Aires, El Ateneo, 1959.

Bertalanffy L von. *General system theory*. Nueva York, G Braziller, 1973.

Boyd Car, Noble D. *The logic of life. The challenge of Integrative Physiology*. Oxford, Oxford University Press, 1993.

Bullock TH. In search of principles in integrative biology. *Amer Zoologist*, 1965; 5:745-755.

Cannon WB. *The wisdom of the body*. Nueva York, WW Northon and Company, 1963.

Darwin CH. *The origin of species*. Londres, Penguin Classics, 1985.

Jacob F. *La lógica de lo viviente*. Barcelona, Editorial Laila, 1973.

Fulton JF, Wilson LG. *Selected readings in the history of Physiology*. Springfield, Ill, CC Thomas Publisher, 1966.

Koshland DE Jr. The seven pillars of life. *Science* 2002; 295:2215-2216.

Maynard Smith J. *Los problemas de la Biología*. Madrid, Editorial Cátedra,1987.

Monod J. *El azar y la necesidad*. Barcelona, Barral Editores, 1972.

Rostand J. *Introducción a la historia de la Biología*. Barcelona, Editorial Planeta-De Agostini, 1985.

Rothschuh KE. *History of Physiology*. Nueva York, RE Krieger Publishing Company, 1973.

Schrödinger E. *¿Qué es la vida?* Barcelona, Ediciones Orbis, 1986.

Soodak H, Iberall A. Homeokinetics: A physical science for complex systems. *Science* 1978; 201:579-582.

Szent-Györgyi A. *The living state*. Nueva York, Academic Press, 1972.

Wilson JA. *Principles of Animal Physiology*. Nueva York, MacMillan Publishing Company, 1979.

Capítulo 2

Fisiología del músculo

Jesús Muñiz-Murguía y Ana Lilia Peraza-Campos

- Introducción
- Músculo esquelético
- Músculo liso
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Las funciones de movimiento de los seres vivos son ejecutadas por órganos llamados músculos. Existen dos tipos generales: el músculo estriado y el músculo liso. A su vez el primero se clasifica en esquelético y cardiaco (véanse Capítulos 6, 7 y 32).

Los músculos esqueléticos son órganos que pueden equipararse a motores flexibles y elásticos que se insertan en palancas rígidas, los huesos, de manera que al contraerse producen el giro de estas palancas a través de las articulaciones, las cuales funcionan como puntos de apoyo. El conjunto de los tres elementos: músculos, huesos y articulaciones, constituye el aparato locomotor, que está bajo control de los sistemas nervioso y endocrino.

Los músculos esqueléticos, con base en la velocidad de acortamiento y la resistencia a la fatiga de las fibras que los forman, se clasifican en: 1) músculos rápidos y 2) músculos lentos. Los primeros están formados por un alto porcentaje de fibras de sacudida rápida, y los segundos mayoritariamente por fibras de sacudida lenta. Existe un tercer tipo de fibra, llamada tónica, que no posee el mecanismo generador del potencial de acción, tiene gran resistencia a la fatiga y capacidad para desarrollar tensión finamente graduada. Estas fibras están presentes en algunos músculos de mamífero, por ejemplo en los extraoculares.

MÚSCULO ESQUELÉTICO

Estructura

Arquitectura muscular

La arquitectura del músculo esquelético se define como el arreglo (disposición) de las fibras musculares con respecto al eje de generación de la fuerza. La arquitectura muscular incluye: la masa muscular, la longitud de las fibras y el ángulo de plumación o ángulo de inserción promedio de las fibras superficiales respecto al eje longitudinal del tendón.

La longitud muscular corresponde a la distancia que hay desde el origen de las fibras más proximales hasta la inserción de las fibras más distales. La longitud de las fibras musculares nunca es la misma que la del músculo completo. Estas mediciones se realizan en músculos fijados en su longitud óptima (L_0).

El ángulo de plumación determina en los músculos dos tipos genéricos de arquitectura: fusiforme y plumada. En los músculos fusiformes, las fibras se extienden paralelamente al eje de transmisión de la fuerza (por ejemplo el bíceps braquial). Los músculos plumados tienen sus fibras insertadas oblicuamente en el tendón. El ángulo entre las fibras y el eje de transmisión de la fuerza puede ser hasta de 30°. En el músculo sóleo, por ejemplo, el ángulo de plumación es de aproximadamente 25°, mientras que en el vasto medial es de 5°.

El ángulo de plumación corresponde al componente de la fuerza generada por las fibras musculares que es transmitida de manera eficaz. La plumación por sí misma resulta en una pérdida de fuerza muscular, pero permite el empaquetamiento de las fibras musculares en los músculos, de ahí la importancia en la medición del área de corte transversal funcional (ACTF).

El ACTF permite comparar la capacidad para el desarrollo de tensión de distintos músculos y representa la suma de las áreas de corte transversal de las fibras musculares contenidas en un músculo. Se puede calcular usando la ecuación propuesta por Gans y verificada experimentalmente por Roland Roy y Reggie Edgerton:

$$\text{ACTF} = \frac{\text{Masa Muscular } 3 \cos \theta}{\rho \times \text{longitud Fibra}}$$

donde: *Masa Muscular* es el peso del músculo en gramos (g), $\boldsymbol{\rho}$ corresponde a la densidad muscular (1.056 g/cm^3 para los músculos de mamífero), $\boldsymbol{\theta}$ es el ángulo de plumación y *longitud Fibra* se mide en centímetros (cm) y puede ser sustituida por la longitud del fascículo. De esta manera el ACTF queda expresada en cm^2.

Consecuencias funcionales de la arquitectura muscular

En los músculos fusiformes la velocidad de acortamiento es mayor que en los plumados debido a que poseen fibras musculares largas. En cambio, los músculos plumados son capaces de producir mayor fuerza en comparación con los músculos fusiformes al poseer mayor número de fibras musculares en paralelo, pero tienen menor rango de movimientos que los músculos fusiformes (Fig. 2.1). Por ejemplo, los músculos cuádriceps tienen ángulos de plumación de 4.6°, ACTF de aproximadamente 21.7 cm^2 y longitud de las fibras de 68 mm. Esto contrasta con los valores promedio del músculo bíceps femoral, el cual tiene fibras relativamente largas (111 mm), ángulo de plumación de 2.0° y ACTF de 1.7 cm^2. En términos de generación de fuerza, los músculos cuádriceps tienen aproximadamente 50% más capacidad que el bíceps femoral, el cual está diseñado para una rápida velocidad de acortamiento. Esto sugiere que el bíceps femoral puede ser susceptible de rasgarse si existe un desequilibrio súbito entre la fuerza ejercida por el cuádriceps y por el bíceps femoral, como ocurre cuando se corre velozmente hacia delante.

Los vientres musculares están divididos en compartimientos por una o más bandas fibrosas transversales; por ejemplo: el sartorio tiene cuatro, el semitendinoso tiene tres y el bíceps femoral y el grácil tienen dos. Cada compartimiento tiene su propia inervación y, a menudo, fibras nerviosas individuales inervan a las fibras musculares de compartimientos adyacentes. La inervación compartimentada permite una distribución eficiente de la excitación, que facilita la sincronía de la activación muscular. Es probable que los compartimientos permitan una mejor dis-

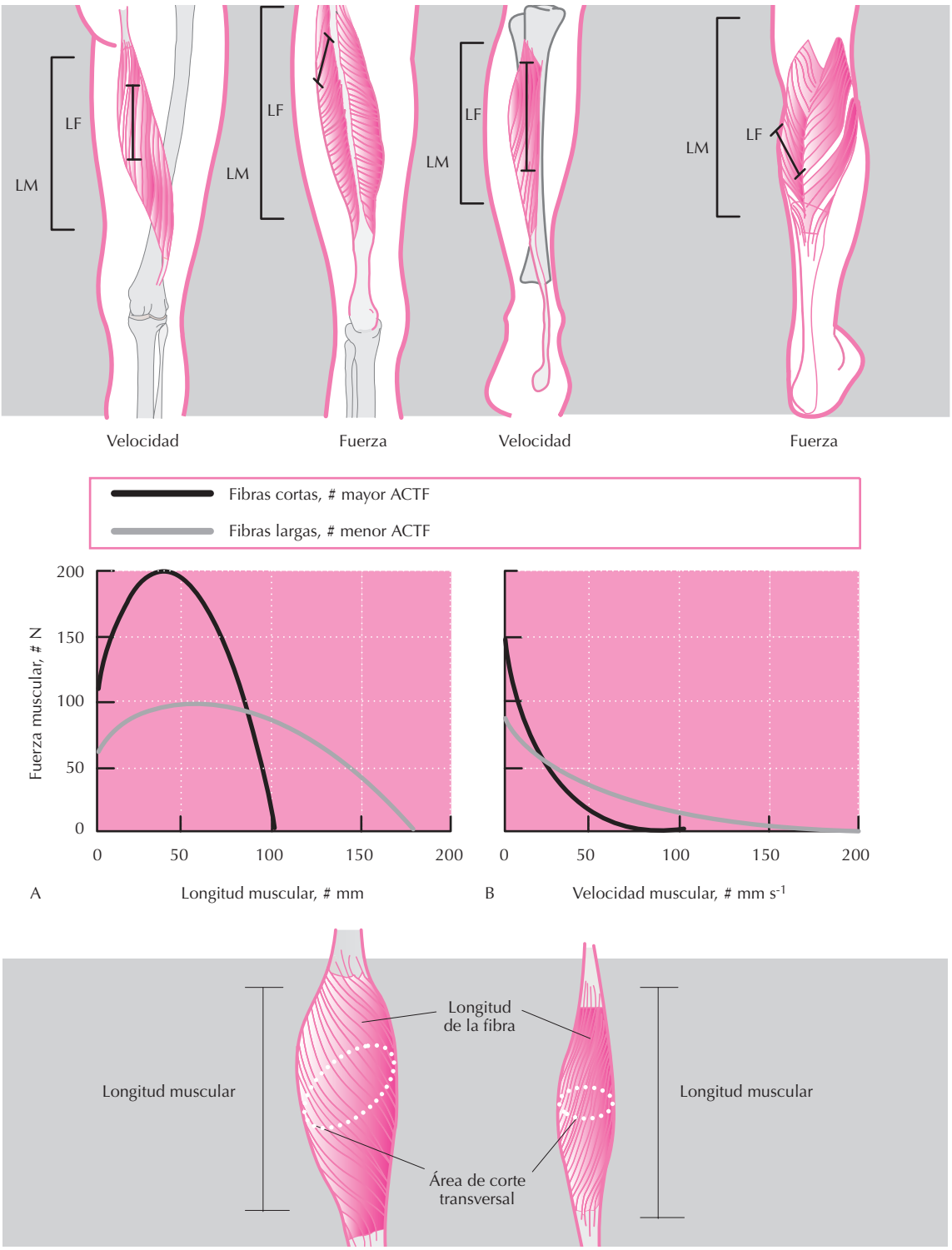


Figura 2.1. Propiedades de la arquitectura muscular en el miembro inferior. En el panel superior se muestran músculos con diferente arquitectura y sus atributos en cuanto a fuerza y velocidad. Los músculos con fibras cortas desarrollan más fuerza en comparación con los músculos de fibras largas pues poseen mayor área de corte transversal funcional (ACTF). En cambio, estos últimos desarrollan mayores velocidades de contracción debido a sus largas fibras musculares. En la parte inferior se muestran dos músculos hipotéticos de la misma longitud y misma cantidad de tejido muscular. Las curvas fuerza-longitud **(A)** muestran que el músculo fusiforme tiene un rango de trabajo mayor y una menor generación de fuerza máxima comparada con el plumado. Esto es debido a que un cambio dado en la longitud muscular (LM) se distribuye entre más sarcómeros en los músculos fusiformes. La mayor generación de fuerza de los músculos plumados se debe a su mayor ACTF. La curva fuerza-velocidad **(B)** muestra que el músculo fusiforme desarrolla alta velocidad contráctil pero menor generación de fuerza máxima. (Modificado a partir de: McArdle, *et al.*, 1996.)

tribución entre las fibras musculares de factores neurotróficos producidos por las motoneuronas.

Estructura microscópica del músculo esquelético

Las técnicas de microscopía electrónica, cristalografía de rayos X, tinción histoquímica y difracción con láser de helio-neón han revelado que existe un acople mecánico y funcional desde el nivel molecular hasta el músculo completo.

Membrana celular

La membrana celular de las fibras musculares se caracteriza por sus frecuentes pliegues. En la zona de inervación denominada placa motora terminal, estos pliegues son permanentes en comparación con el resto de la superficie de la fibra. También existen numerosas pequeñas invaginaciones de membrana, las *caveolae*, que están conectadas con la superficie de la membrana por cuellos estrechos; su función es incierta, aunque se cree que pueden actuar como reserva de membrana durante el estiramiento de la fibra.

Sarcolema

El citoplasma de la fibra muscular o sarcoplasma contiene enzimas, lípidos y partículas de glucógeno, y aloja a los núcleos (aproximadamente 250 por milímetro de longitud de la fibra), las mitocondrias, las miofibrillas, los sistemas tubulares y otros orgánulos especializados.

Las miofibrillas son las estructuras más abundantes dentro de la fibra muscular, y son responsables de la contracción y la relajación. Se orientan paralelamente a lo largo de la fibra y están compuestas por tres tipos de filamentos proteicos: los delgados (principalmente formados por actina), los gruesos (principalmente formados por miosina) y los conectores (de titina). La distribución de estos filamentos da lugar a las estriaciones alternantes claras y oscuras observadas a través del microscopio de luz en cortes longitudinales de músculo estriado (Fig. 2.2). Cada miofibrilla mide de 1 a 2 μm de diámetro. Entre las miofibrillas se localizan las mitocondrias y los sistemas tubulares: retículo sarcoplásmico y túbulos transversos (túbulos T).

Las bandas claras son las bandas I (**I**sotrópicas) y las bandas oscuras, por su elevado índice de refracción, son las bandas A (**A**nisotrópicas). La banda I es la región de la fibra donde sólo los filamentos delgados y parte de los filamentos conectores están presentes; la banda A corresponde a la posición de los filamentos gruesos y las otras partes de los filamentos conectores y delgados (Fig. 2.2). Una línea densa corre por toda la mitad de las bandas I; ésta es la línea Z o disco Z (***Z**wischen* = entre). En la parte central de la banda A se localiza la banda H (***H**ellerscheibe* = clara), una región de baja densidad óptica resultado de la ausencia de filamentos de actina. En la mitad de la zona H existe una región oscura, llamada región M (***M**ittellinie* = línea media), que marca el centro del sarcómero. La región M está formada por estructuras proteicas filamentosas que conectan a los filamentos de miosina, mantienen su arreglo y dan un espaciamiento regular entre ellos. Existen otras líneas transversales menos visibles llamadas N (***N**ebenscheibe*: adyacente, y *scheibe*: sección), las cuales podrían estar relacionadas con la proteína troponina.

La porción de una miofibrilla comprendida entre dos líneas Z sucesivas es denominada sarcómero (Fig. 2.2), que en una fibra relajada tiene una longitud de 2.2-2.5 μm. El sarcómero es la unidad funcional de la fibra muscular, en él los filamentos delgados de actina y los gruesos de miosina se interdigitan. Un filamento grueso de miosina (150 Å de diámetro y 1.5 μm de largo) está rodeado por seis filamentos delgados, cada uno de 50 Å de diámetro y 1 μm de longitud (Fig. 2.2). Así, en una fibra muscular de 50 μm de diámetro existen alrededor de 8000 miofibrillas con 16.2×10^9 filamentos gruesos y 64.8×10^9 filamentos delgados. Los sarcómeros están envueltos por una red de filamentos extrasarcoméricos con uniones en los discos Z que se ligan con el citoesqueleto y forman una superestructura llamada costámero que mantiene las estructuras intracelulares en su lugar (Fig. 2.3). El costámero refuerza el plasmalema por su cara interna para impedir su ruptura durante la contracción y la relajación. Los microfilamentos de actina**,** espectrina y distrofina son especialmente importantes en este papel.

La desmina, la vimentina y la sinemina forman filamentos intermedios que rodean a los discos Z, y también los unen con los discos adyacentes manteniéndolos alineados en el eje transversal; esto produce el arreglo ordenado de todas las miofibrillas dentro de cada fibra muscular. Por medio de proteínas de unión del plasmalema, los discos Z están finalmente conectados a la membrana basal y al endomisio para que la alineación se propague a las fibras vecinas y se establezca un acople mecánico entre las todas las fibras de cada fascículo muscular.

Sistemas tubulares: retículo sarcoplásmico (RS) y túbulos transversos (túbulos T)

La Figura 1.4 representa los sistemas tubulares de la fibra muscular. Inmersa en el sarcoplasma existe una extensa red de túbulos interconectados conocida como RS que circunda a las miofibrillas y corre a lo largo de la fibra muscular. En el RS se distinguen dos regiones: los túbulos longitudinales y las vesículas o cisternas terminales**.** La función del RS es almacenar y liberar Ca^{++}. La contracción muscular se produce cuando se libera el calcio desde las cisternas terminales hacia el citosol.

Los túbulos T forman la red que se localiza perpendicularmente al eje longitudinal de la fibra muscular y rodea a las miofibrillas con intervalos regulares. En las fibras musculares de mamífero, entre ellas las del ser humano, por cada sarcómero existen dos zonas de túbulos

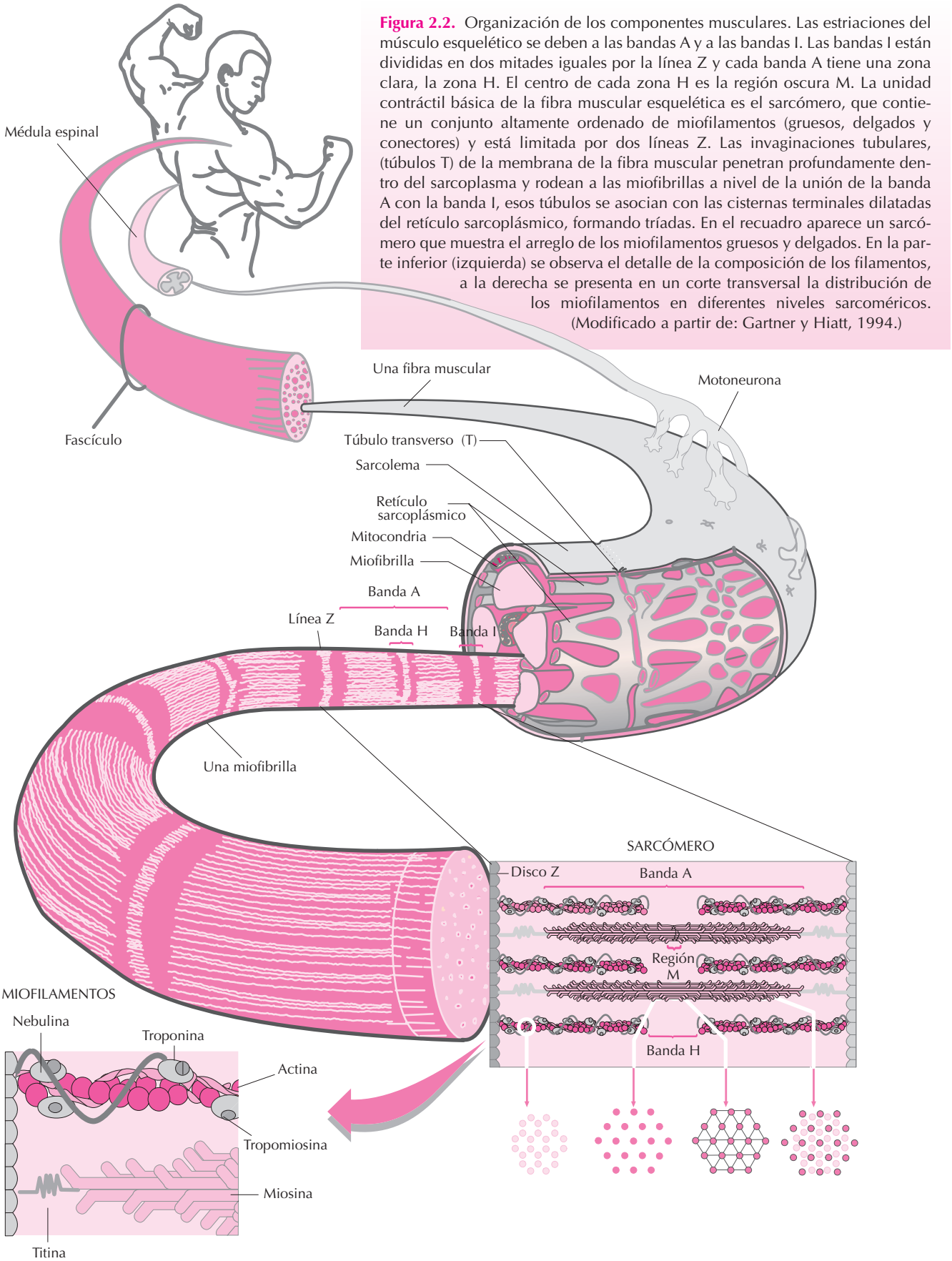


Figura 2.2. Organización de los componentes musculares. Las estriaciones del músculo esquelético se deben a las bandas A y a las bandas I. Las bandas I están divididas en dos mitades iguales por la línea Z y cada banda A tiene una zona clara, la zona H. El centro de cada zona H es la región oscura M. La unidad contráctil básica de la fibra muscular esquelética es el sarcómero, que contiene un conjunto altamente ordenado de miofilamentos (gruesos, delgados y conectores) y está limitada por dos líneas Z. Las invaginaciones tubulares, (túbulos T) de la membrana de la fibra muscular penetran profundamente dentro del sarcoplasma y rodean a las miofibrillas a nivel de la unión de la banda A con la banda I, esos túbulos se asocian con las cisternas terminales dilatadas del retículo sarcoplásmico, formando tríadas. En el recuadro aparece un sarcómero que muestra el arreglo de los miofilamentos gruesos y delgados. En la parte inferior (izquierda) se observa el detalle de la composición de los filamentos, a la derecha se presenta en un corte transversal la distribución de los miofilamentos en diferentes niveles sarcoméricos. (Modificado a partir de: Gartner y Hiatt, 1994.)

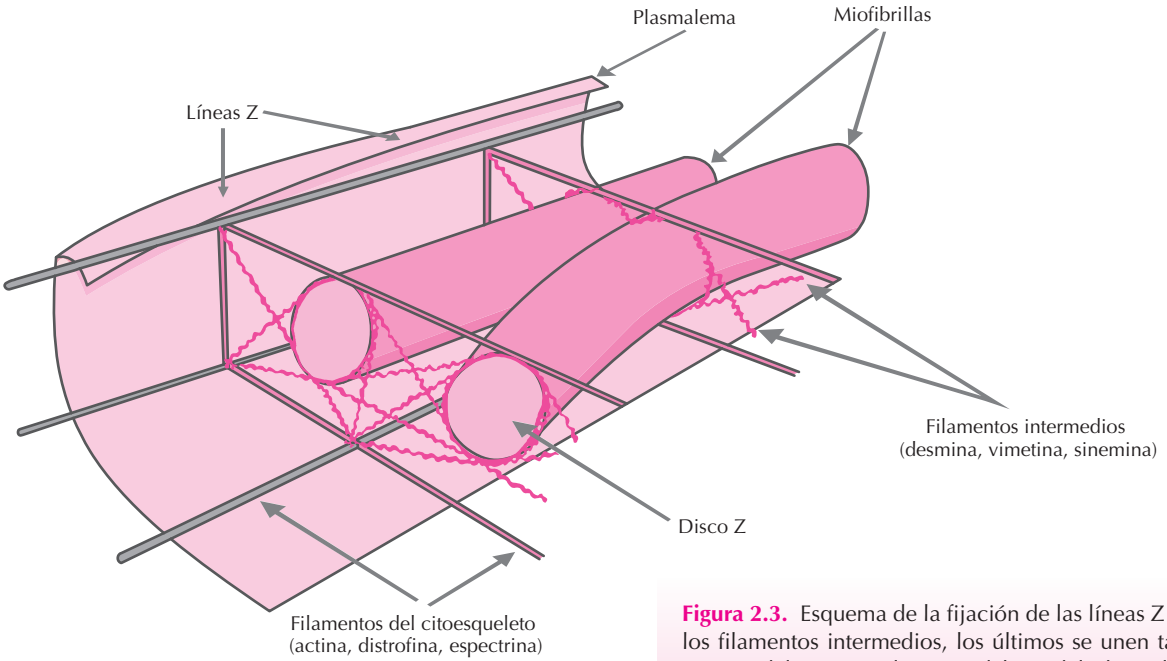


Figura 2.3. Esquema de la fijación de las líneas Z por medio de los filamentos intermedios, los últimos se unen también a elementos del citoesqueleto por debajo del plasmalema. (Basado en: McComas, A.J., 1996.)

transversos, localizadas en los límites entre las bandas A y las bandas I. En fibras de músculo cardiaco y en las fibras musculares esqueléticas de rana, existe un túbulo T por cada sarcómero, situado al nivel de la línea Z. Los túbulos T rodean las miofibrillas y, por lo tanto, interrumpen el RS. En esas zonas, a ambos lados del túbulo T, el RS se dilata para formar las cisternas terminales; al conjunto de estos tres elementos se le conoce como tríada. Las cisternas vecinas están conectadas entre sí por medio de extensiones laterales. La microscopía electrónica reveló que las membranas de los túbulos T y de las cisternas son estructuras independientes.

Los túbulos T están abiertos al espacio extracelular y propagan el potencial de acción desde la membrana celular superficial de la fibra hacia las regiones centrales de la célula. Su interacción con el RS provoca la liberación de Ca^{++} que difunde una corta distancia para "activar" los filamentos contráctiles. Cuando la excitación eléctrica cesa, los iones de Ca^{++} son recaptados por el RS por medio de bombas ATPasa para calcio y el músculo se relaja.

Proteínas del sarcómero

Las proteínas actina y miosina constituyen 85% de los miofilamentos. Se han identificado otras proteínas que tienen una función estructural o que pueden afectar a la interacción de los filamentos contráctiles. Las cantidades relativas de estas proteínas difieren dependiendo de la técnica utilizada para su aislamiento. Los valores reportados más frecuentemente son: titina, 10%; nebulina, 5%; tropomiosina, 5%; troponina, 3%; α-actinina 7%; proteína M, menos del 1%; proteína C, menos de 1%.

Proteínas del filamento grueso

Las moléculas de miosina son estructuras de aproximadamente 150 nm de largo y 2 nm de grueso; cada molécula posee dos cabezas globulares y una cola. Existen diversas isoformas de miosina asociadas a funciones específicas del tejido muscular. Todos los tipos de miosina que se han estudiado tienen una masa molecular relativa (M_r) de alrededor de 520 kD y están compuestos por seis subunidades: dos cadenas pesadas (cada una con M_r de 220 kD) y dos pares de cadenas ligeras, con M_r que van de 16 kD a 25 kD (Fig. 2.5). Las cadenas ligeras se clasifican en dos clases químicas: las cadenas ligeras alcalinas esenciales (LC1 y LC3) y la cadena ligera reguladora (LC2). Dependiendo del tipo de músculo del que se trate, ya sea cardiaco, esquelético, embrionario o liso, varía la proporción de las cadenas ligeras LC1 y LC3 en la miosina.

Propiedades generales de las cadenas ligeras: a) fijan Ca^{++} con alta afinidad; b) cuando son fosforiladas (LC2) por la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK, *myosin light chain kinase*) cambia la conformación de las cabezas de la miosina, aumenta el número de cabezas cercanas a la actina y se potencia la interacción actina-miosina cuando los niveles de Ca^{++} son bajos; c) regulan la actividad de la miosina ATPasa; y d) participan en la regulación del ensamblaje de la miosina para formar los filamentos gruesos.

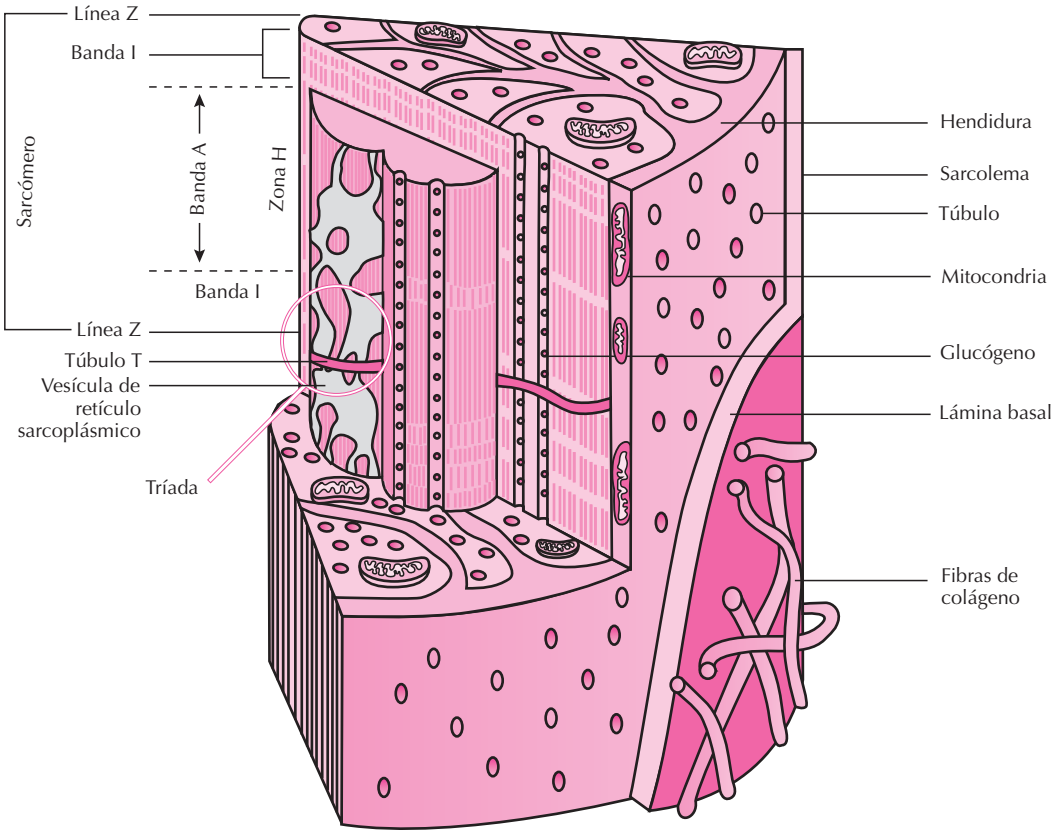


Figura 2.4. Vista tridimensional del retículo sarcoplásmico y del sistema de túbulos transversos (túbulos T), dentro de una fibra muscular. (Basado en Peachey (1965) y McArdle, *et al.*, 1996.)

La cola de la miosina está formada por dos hélices α que se enrollan una alrededor de la otra con giro a la izquierda. Alrededor de 400 moléculas de miosina forman un filamento grueso. La agregación ocurre por afinidad electrostática e interacciones hidrofóbicas de las colas, tal y como se ha demostrado *in vitro*. Las miosinas se unen escalonadamente cada 14.3 nm (alrededor de 10% de su longitud). En la región central del sarcómero, las colas de las miosinas se unen a las proteínas de la línea M y quedan las cabezas del hemi-sarcómero en direcciones opuestas.

El número de miosinas en un filamento es notablemente constante. Actualmente se propone que tres subfilamentos de miosina se enredan uno alrededor del otro, de manera que las cabezas apuntan hacia el exterior del filamento como puentes cruzados que se repiten cada 14.3 nm. Entre dos puentes cruzados sucesivos existe una rotación de 60°, y cada 43 nm se observan con la misma orientación (Fig. 2.5). Las cabezas de la miosina que forman los puentes cruzados miden entre 13 y 20 nm de largo, longitud suficiente para cubrir la distancia hasta el filamento delgado.

En cada mitad de un filamento grueso se han podido localizar mediante inmunoquímica siete bandas de proteína C (*clamp protein*). La proteína C tiene forma de "V" de 20 nm de longitud y Mr de 150 kD. Se ha propuesto que tres "V" forman un anillo que rodea al filamento grueso y actúan como una pinza molecular. Esta proteína, y las proteínas H y X detectadas en la banda A, tienen funciones desconocidas, aunque es posible que actúen como reguladoras de la longitud de los filamentos.

En la región M se localizan los filamentos M, de aproximadamente 5 nm de diámetro, que corren paralelos a los filamentos de miosina y parecen estar conectados con ellos. Cada filamento M se conecta con seis filamentos gruesos de miosina en un patrón hexagonal. Estudios con anticuerpos marcados han identificado la presencia en esta región de la creatina cinasa. Esta enzima reabastece las reservas de ATP utilizadas por la actividad contráctil utilizando creatina fosfato como sustrato.

Filamento conector

La titina es una molécula elástica, semejante a un resorte (Fig. 2.2); seis a doce moléculas de titina forman los filamentos conectores que unen los filamentos gruesos al disco Z. Los filamentos conectores miden unos 5 nm de diámetro y se extienden desde la región M hasta los discos

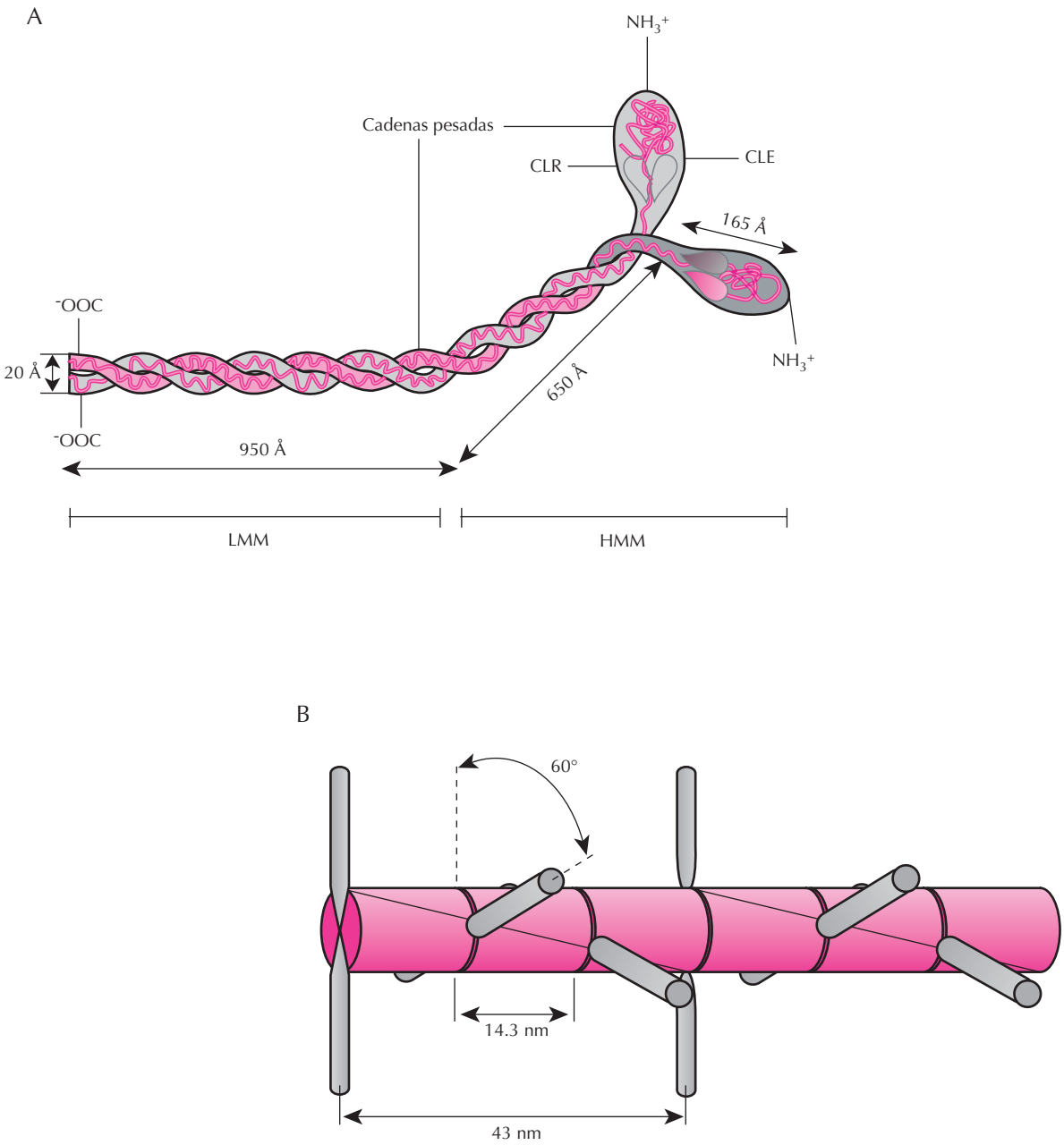


Figura 2.5. La molécula de miosina. A) La cola en forma de varilla está formada por dos hélices α enrolladas y una porción globular (cabezas), formando las cadenas pesadas. Cada cabeza tiene asociadas dos cadenas ligeras, la cadena ligera reguladora (CLR) y la cadena ligera esencial (CLE). (Tomado de Voet y Voet, 1995.) B) Las moléculas de miosina se unen escalonadamente cada 14.3 nm. Las cabezas se distribuyen de forma helicoidal en la superficie del filamento grueso. Entre dos puentes cruzados sucesivos existe una rotación de 60° y cada 43 nm se presentan con la misma orientación.

Z. Por su estructura y posición, se piensa que cada par de filamentos de titina (uno en cada hemisarcómero) funciona como estabilizador longitudinal de los filamentos de miosina, para mantenerlos en el centro del sarcómero durante la contracción y la relajación musculares. Además, se postula que estos filamentos previenen la sobreextensión del sarcómero. La porción de los filamentos localizada en la banda I contribuye en gran parte a la elasticidad de las fibras musculares cuando éstas son estiradas, ya sea pasivamente por fuerzas externas, o activamente por el desigual acortamiento de los sarcómeros durante la contracción.

Proteínas del filamento delgado

Los filamentos delgados del sarcómero están formados por actina, troponina y tropomiosina (Fig. 2.6). Se ha propuesto que la nebulina (M_r de 0.5 MDa) también forma parte de la estructura de los filamentos delgados e incluso que es el andamiaje para su polimerización.

La principal proteína del filamento delgado es la actina (M_r 42 kD). Con el microscopio electrónico, un filamento delgado se ve como un hilo de aproximadamente 1 μm de largo y 8 nm de diámetro. El filamento contiene entre 300 y 400 moléculas de actina G (**G**lobular) monomérica y se forma por un proceso de polimerización que requiere la presencia de un nucleótido hidrolizable (ya sea ADP o ATP) por monómero. La estructura primaria del filamento se ha conservado notablemente a través de la evolución, lo que sugiere que variaciones leves podrían interferir con una o más de las funciones de esta proteína. La transformación reversible de actina G a actina F (**F**ilamentosa, polimerizada) es regulada por una lista siempre creciente de proteínas de unión, agrupamiento, entrecruzamiento y encasquetamiento de la actina.

Los filamentos delgados están anclados en la línea Z. El filamento delgado consta de dos cadenas de actina enrolladas entre sí para formar una doble hélice (Figs. 2.2 y 2.6). Una vuelta completa de doble hélice de actina ocurre cada 76 nm, el doble del espacio entre los puentes cruzados de la miosina. Los monómeros tienen forma de campana, de modo que los filamentos tienen una polaridad, lo cual crea extremos puntiagudos. La polaridad de los filamentos de actina es opuesta en los hemisarcómeros de un mismo sarcómero, característica esencial para el mecanismo del filamento deslizante (véase más adelante).

En el surco existente entre las dos cadenas de la hélice de la actina F se encuentra una larga proteína en forma de varilla, la tropomiosina, un dímero (cada monómero con M_r de 35 kD) que interactúa con siete monómeros de actina. La tropomiosina tiene una estructura de hélices enrolladas semejante a la porción de varilla de la miosina. En el extremo de cada molécula de tropomiosina hay una molécula de troponina formada por tres subunidades (Fig. 2.6): la troponina T (TnT), que une a la troponina con la tropomiosina; la troponina I (TnI), que inhibe la interacción entre la actina y la miosina; y la troponina C (TnC), que fija calcio durante la activación contráctil y elimina la inhibición de la TnI.

Mecanismos de la contracción muscular

La contracción consiste en el acortamiento muscular que acerca entre sí el origen y la inserción correspondientes a cada músculo. Este acortamiento es consecuencia de la disminución en la longitud sarcomérica. Se han presentado varias teorías para explicar la contracción muscular que a continuación se describen.

Teoría de los filamentos deslizantes

Durante la contracción o el estiramiento de las fibras musculares la anchura de la banda A permanece constante, mientras que la anchura de la banda I disminuye en la contracción y aumenta en el estiramiento. La explicación para estas observaciones es un movimiento deslizante de los filamentos delgados sobre los filamentos gruesos, según propusieron A. F. Huxley y Niedergerke (1954) y H. E. Huxley y Hanson (1954).

Una vez establecida la teoría de los filamentos deslizantes se plantea la pregunta de cuál es el mecanismo que impulsa dicho deslizamiento. La clave central fue la observación de los puentes cruzados que se proyectan desde el filamento grueso hacia el filamento delgado, que dio la pauta para plantear la teoría de la acción del puente cruzado.

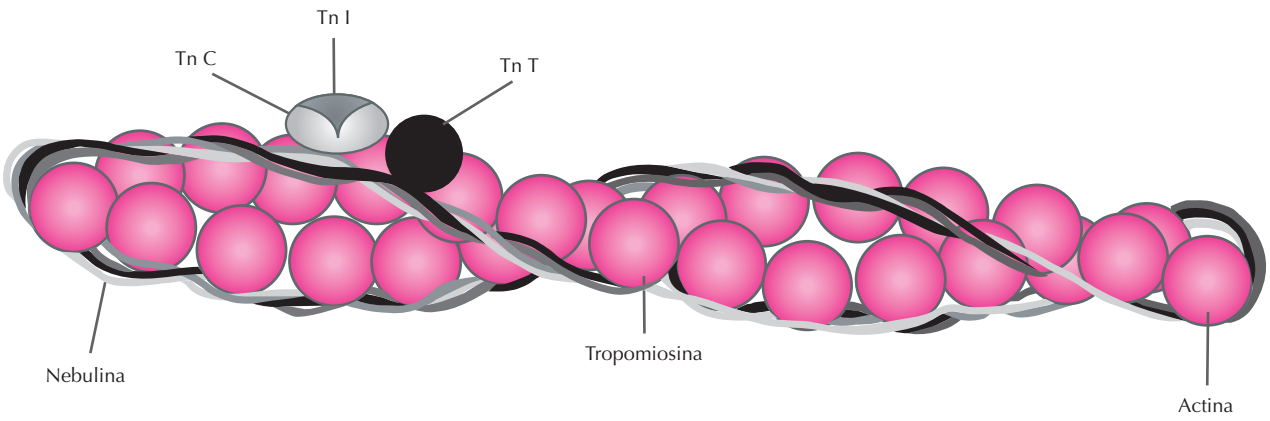


Figura 2.6. Organización del filamento delgado del sarcómero del músculo esquelético. El filamento delgado consta de dos cadenas de monómeros de actina unidos extremo con extremo, enrollados uno alrededor del otro para formar una doble hélice. En el surco entre las dos cadenas de la hélice de actina, se encuentra la tropomiosina, que interactúa con siete monómeros de actina. En el extremo de la molécula de tropomiosina hay una molécula de tres subunidades, la troponina. En este modelo, la nebulina une a la tropomiosina y al complejo de troponina que consiste a su vez de la TnT, TnI y la TnC. (Basado en: Wang, *et al.*, 1996.)

Mecanismo de acción de los puentes cruzados

La teoría de los puentes cruzados implica la unión intermitente de la actina de los filamentos delgados con los puentes cruzados de la miosina del filamento grueso. En condiciones estructurales naturales del sarcómero en reposo la interacción actina-miosina está inhibida por la interposición de la TnI y los puentes cruzados tienen ligado Mg-ATP (ATP). En estas condiciones el ATP se encuentra en estadios intermedios de hidrólisis y no hay desarrollo de tensión. La unión de Ca^{++} a la TnC permite la interacción de la actina con la miosina. El modelo propuesto por Rayment y cols. (1993) para explicar la acción del puente cruzado considera como primera etapa la formación del complejo de rigor, formado por la fuerte unión de la actina con la miosina en ausencia de ATP (Fig. 2.7A). Luego, una molécula de ATP entra parcialmente en el bolsillo del segmento 50 kD de la cabeza de miosina. Esta entrada incompleta es insuficiente para abrir la estrecha hendidura entre los dominios superior e inferior del segmento 50 kD, pero es suficiente para debilitar su unión con la actina (Fig. 2.7B). El resto de la molécula de ATP es encerrada en el bolsillo, y esto causa que se despegue el segmento 50 kD de la actina y se aleje 5 nm del filamento delgado (Fig. 2.7C). El ATP es entonces hidrolizado, pero los productos ADP y P_i permanecen dentro de la cabeza de miosina para formar un complejo intermedio. Posteriormente, el segmento 50 kD se vuelve a unir a la actina a 5 nm del sitio anterior. La nueva unión se hace inicialmente en el dominio inferior del segmento 50 kD y es débil, pero se vuelve fuerte cuando el dominio superior participa. La nueva unión permite el cierre de la hendidura entre los dominios superior e inferior, y esto provoca la expulsión del P_i del bolsillo. A su vez, la pérdida de P_i ocasiona que se abra el bolsillo y se libere el ADP. En este momento, la parte inferior de la cabeza de miosina se dobla (Fig. 2.7E); éste es el impulso motor durante el cual se produce la fuerza y el filamento de actina es movido 5 nm hacia el centro del sarcómero. Las moléculas de actina y miosina permanecen unidas hasta que otra molécula de ATP entra en el bolsillo y el ciclo de los puentes cruzados se repite. Las cadenas ligeras probablemente modifican la velocidad del movimiento en cada impulso motor.

Si el calcio continúa elevado, en presencia de ATP, se repite el ciclo de hidrólisis. Así los puentes cruzados actúan cíclicamente jalando (atrayendo) a los filamentos de actina. No todos los puentes cruzados actúan de manera sincrónica. De ser así, observaríamos un músculo acortándose en etapas; por el contrario, sus acciones asincrónicas independientes dan lugar a un movimiento continuo. Durante la actividad contráctil en una fibra muscular, en un momento dado sólo cerca de 50% de los puentes cruzados están actuando sobre los filamentos de actina para formar el complejo actomiosina, y los otros puentes cruzados están en otra posición de su ciclo.

Un ciclo completo de puentes cruzados dura aproximadamente 50 ms; en este tiempo, la cabeza de miosina se une al filamento de actina por sólo 2 ms y, por lo tanto, el

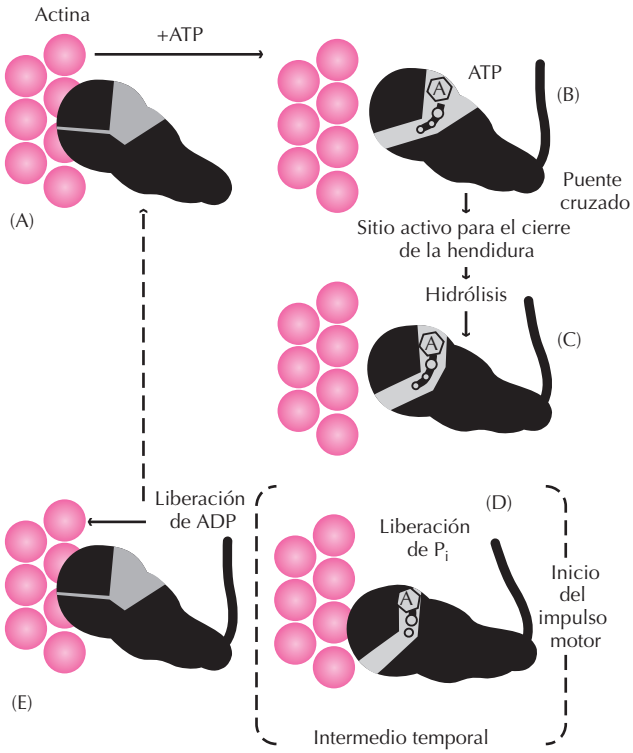


Figura 2.7. Esquema hipotético del ciclo de puentes cruzados propuesto por Rayment *et al.* (1993); la estructura en negro es el puente cruzado. Véase descripción en el texto.

impulso motor es un proceso breve. En experimentos extraordinariamente minuciosos, en los cuales se permitió interactuar a moléculas de miosina individuales con filamentos de actina, los movimientos de los filamentos delgados, medidos sin carga, promediaron 11 nm por cada ciclo. Una sola cabeza de miosina genera una fuerza de 3 a 4 pN. Los filamentos pueden deslizarse uno sobre otro a una velocidad de 15 μm/s.

Mecanismo de la transición de fase

También se ha planteado como un posible mecanismo para explicar la contracción muscular la transición de una estructura helicoidal ordenada, en cierta región inestable de la molécula de miosina, a una estructura en espiral desordenada (*random coil*) que acorta el filamento grueso (Pollack, 1990). Cuando los puentes cruzados están unidos a la actina de los filamentos delgados, estos son jalados (arrastrados) en dirección de la línea M (Fig. 2.8).

Mecanismo electromagnético de la contracción muscular

Otra teoría para explicar el impulso motor es la de repulsión electromagnética entre los filamentos gruesos y

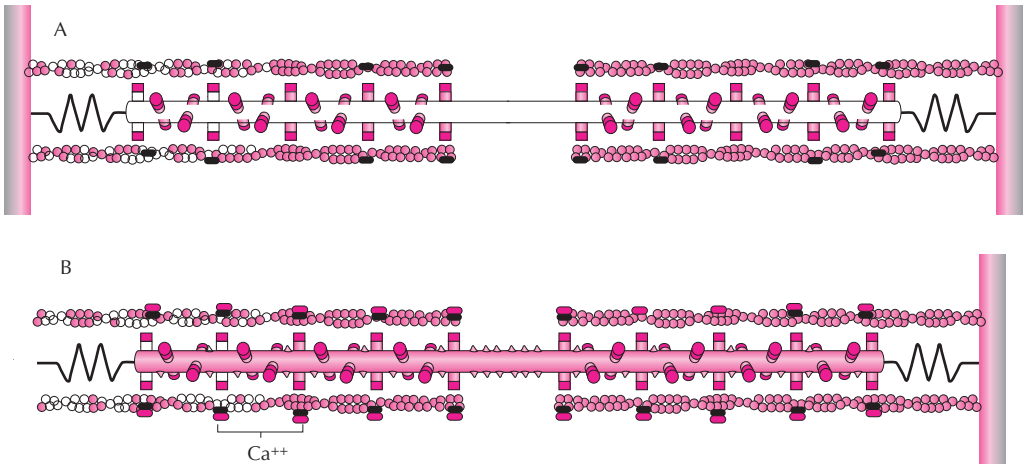


Figura 2.8. Teoría de la transición de fase. Las moléculas de miosina cambian su estructura helicoidal (A) por una estructura espiral desordenada que acorta el filamento grueso (B), como los puentes cruzados están unidos a los filamentos delgados, estos son arrastrados hacia el centro del sarcómero.

delgados. La repulsión se produce por la generación de centros de carga similares entre la miosina y la actina. En estado de reposo las concentraciones intracelulares de calcio son muy bajas (aproximadamente 10^{-8} M) y existe suficiente Mg-ATP unido a los puentes cruzados, condición que provoca que los filamentos de actina y miosina exhiban hacia el entorno carga superficial negativa, y se mantengan separados. La unión de calcio en la TnC, colocada enfrente del puente cruzado, genera un centro de carga positiva que promueve el acercamiento de la miosina a la actina acelerando la hidrólisis del Mg-ATP. La liberación de los productos de la hidrólisis genera un centro de carga positivo en la cabeza de miosina. Al coincidir temporal y espacialmente estas cargas se repelen entre sí. La repulsión entre los dos centros de carga por la negatividad de las zonas vecinas, las restricciones geométricas y los vectores de fuerza originados en los filamentos conectores, y la inercia de los discos Z dan por resultado un vector que desliza a los filamentos delgados en dirección a la región M (Fig. 2.9). Este mecanismo no descarta la posibilidad de los cambios conformacionales sugeridos en la teoría del puente cruzado, que incluso podrían asociarse a los efectos repulsivos de las cargas.

En síntesis, el acortamiento se explica, de acuerdo con la primera y la tercera teorías, por el deslizamiento de los filamentos entre sí debido a la acción del puente cruzado sobre los filamentos de actina, ya sea por tracción mecánica asociada a cambio conformacional del puente o por repulsión electromagnética, manteniéndose constante el tamaño de los filamentos. En la segunda teoría el acortamiento ocurre por una disminución de la longitud, al menos de los filamentos gruesos, sin que se requiera del deslizamiento de los filamentos entre sí.

En cualquiera de los modelos, además de las estructuras proteicas se requiere la presencia de Mg-ATP y Ca^{++} en concentraciones apropiadas. En la fibra muscular intacta e integrada en un músculo, el ATP proviene principalmente de la mitocondria, mientras que el Ca^{++} es liberado desde el RS por efecto de la excitación del sarcolema.

Propiedades mecánicas activas del músculo esquelético completo

Con base en las hipótesis de los filamentos deslizantes y de los puentes cruzados como generadores de fuerza independientes, la fuerza desarrollada en una contracción muscular depende del número de interacciones simultáneas entre los puentes cruzados y los filamentos de actina.

Experimentalmente, el número de interacciones de puentes cruzados-actina se puede variar por el estiramiento de la fibra muscular y así alterar la extensión de superposición entre los filamentos gruesos y delgados. Los resultados son consistentes con la hipótesis de los filamentos deslizantes, según la cual, sobre ciertos rangos, la tensión desarrollada al aplicar estímulos apropiados para su activación es proporcional al grado de superposición y, por lo tanto, al número de puentes cruzados activos. Si se acorta el sarcómero, de manera que los filamentos delgados opuestos se superpongan a nivel de la línea M, la tensión isométrica declina, probablemente porque los filamentos interfieren con el mecanismo de los puentes cruzados (Fig. 2.10). Si la fibra muscular se estira más de 3.65 μm, los filamentos delgados y gruesos se desinterdigitan y no se desarrolla tensión. El pico de tensión se obtiene con una longitud sarcomérica entre 2.0 y 2.2 μm; con esta longitud existe la máxima interacción entre los puentes cruzados y la actina. Es interesante señalar que la diferencia de 0.2 μm en esta parte de la curva es precisamente el ancho de la región M carente de puentes cruzados.

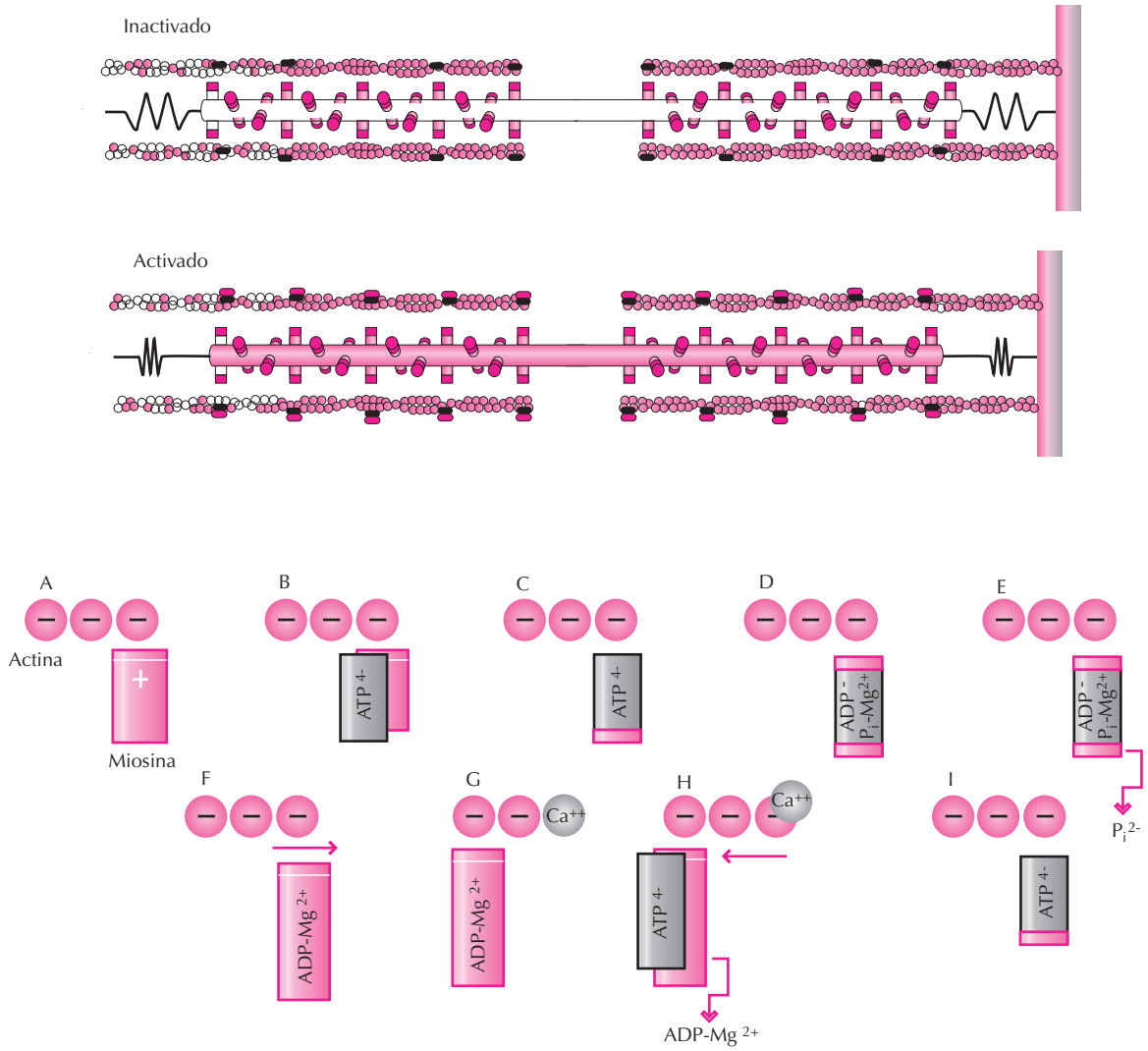


Figura 2.9. Teoría de la repulsión electrostática. Se representa el ciclo del ATP-Mg^{++} y la activación por Ca^{++}. En (A) se representa el estado hipotético de ausencia de ATP-Mg^{++} y Ca^{++} en el cual las cargas netas de superficie mantienen unido el puente cruzado (rectángulo) a la actina (círculos), estado de rigor. En presencia de concentraciones normales de ATP y bajo calcio, la carga neta de la superficie de ambos filamentos es similar y se encuentran separados (B - C). La hidrólisis incompleta del ATP, previa al incremento de Ca^{++} se representa en (D). La unión de Ca^{++} (E) favorece la proximidad del puente cruzado completándose la hidrólisis del ATP con la liberación de P_i^{2-} y cambio de la carga del puente, la hidrólisis del ATP genera el centro positivo en los puentes cruzados del filamento grueso generando una repulsión que desliza al filamento delgado en dirección de la línea M (F-G). La entrada de una nueva molécula de ATP-Mg^{++} y la recaptura de Ca^{++} por el RS, regresa a las condiciones de separación de las proteínas (H-I). La unión del Ca^{++} en las proteínas del filamento delgado genera centros de carga positivos espaciados 43 nm a lo largo del eje longitudinal. Esta distancia coincide con la separación entre dos puentes cruzados con la misma orientación. Los esquemas muestran la constancia en la longitud de los filamentos y la posible participación de los filamentos conectores como resortes (Muñiz *et al.*, 1996).

En el caso de los músculos esqueléticos, dado los pequeños rangos de movimiento articular, es dudoso que ocurra un alargamiento que provoque desinterdigitación. Sin embargo, en músculos enfermos sería más probable, puesto que el reemplazo parcial de las fibras musculares por tejido fibroso, relativamente inelástico, bien podría permitir a los segmentos de fibras sobrevivientes estirarse excesivamente.

Regulación de la contracción muscular

Acople excitación-contracción

El acople excitación-contracción (acople e-c) es el mecanismo fisiológico que enlaza la excitación del sarcolema (potencial de acción) con la activación contráctil, y comprende la despolarización causada por el potencial de

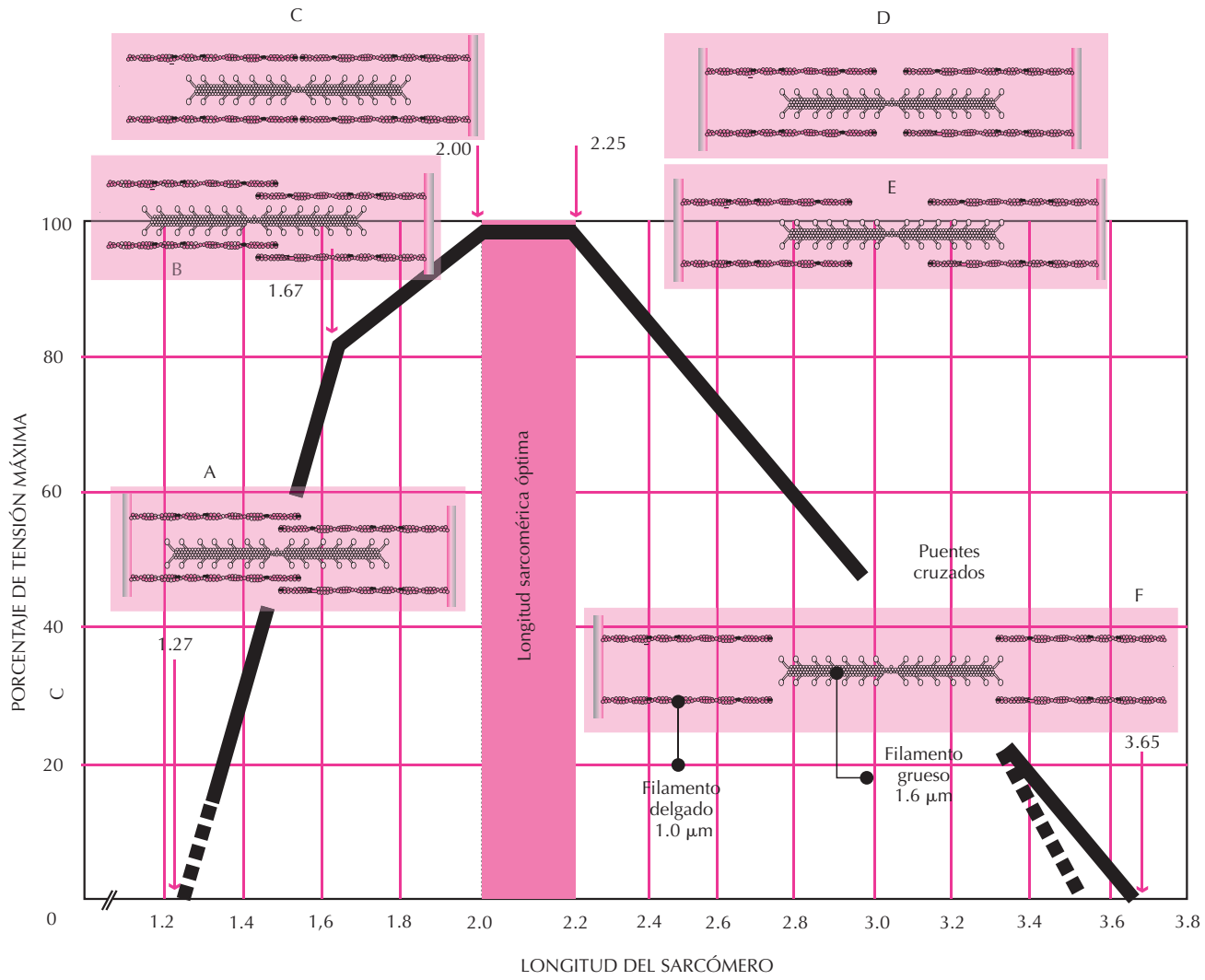


Figura 2.10. Relación entre la tensión y la longitud sarcomérica en el músculo esquelético durante una acción muscular isométrica. La longitud sarcomérica óptima (es decir, la mayor interacción entre los filamentos de actina y miosina) ocurre entre 2.0 y 2.25 µm. La tensión disminuye de manera constante conforme la longitud sarcomérica aumenta más allá de la longitud óptima. Note que la interacción entre los filamentos de actina y miosina varía en las diferentes regiones de la curva tensión-longitud y también que la tensión cambia en las diferentes longitudes sarcoméricas. (Modificado a partir de e: Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ.1966b).

acción, los acontecimientos que tienen lugar entre el túbulo T y el RS, la liberación de calcio por el RS, y la difusión del calcio hasta los sarcómeros y su interacción con las proteínas contráctiles. El ciclo termina con la recaptación de Ca^{++} hacia el RS que conduce a la relajación muscular.

El potencial de acción, al propagarse por los túbulos T, activa dos tipos de canales para liberar Ca^{++} desde el retículo sarcoplásmico (RS): el canal DHPR, llamado así porque es bloqueado por dihidropiridina, y el canal conocido como receptor de rianodina (RyR) por ser bloqueado por rianodina.

El canal DHPR es un ejemplo de un canal tipo L (*large* o *long-lasting*). Consta de cinco subunidades: α-1 de 175 kD, α-2 de 143 kD, δ de 27 kD, β de 54 kD y γ de 30 kD. La subunidad α-1 contiene los sitios de unión farmacológica para numerosos agonistas y antagonistas, forma el poro del canal de Ca^{++} en la isoforma cardíaca y es la unidad sensora de voltaje en la isoforma de músculo esquelético. Las otras subunidades tienen funciones reguladoras, ayudan a posicionar la subunidad α-1 en los túbulos T y aumentan su habilidad para detectar las despolarizaciones o para actuar como canal de Ca^{++}. El canal DHPR también permite la entrada de pequeñas cantidades de Ca^{++} a la fibra. Existen evidencias de que los DHPR en los túbulos T, y los RyR en el RS, forman unidades macromoleculares para la liberación de Ca^{++} que están organizadas espacialmente y son visibles con el microscopio electrónico, tanto *in situ* como en preparacio-

nes de vesículas aisladas que contienen tríadas. Los canales DHPR están organizados en grupos de cuatro y concurren con uno de cada dos canales RyR. La nueva información sobre las estructuras de los dos canales es consistente con el modelo que plantea el acoplamiento físico entre ambos. De acuerdo con datos actuales, la subunidad α-1 del DHPR interactúa con el RyR y provoca su apertura; a continuación, el Ca^{++} es liberado hacia el citosol siguiendo su gradiente electroquímico.

La corriente de Ca^{++} a través de los canales DHPR no es responsable de la activación de las proteínas contráctiles en las fibras musculares de sacudida rápida, ya que pueden contraerse aun si este ión se omite del fluido de baño. En el caso de las fibras musculares tónicas se ha observado una mayor dependencia de la contracción muscular con respecto al Ca^{++} extracelular, probablemente como un mecanismo compensador ante el menor desarrollo de su sistema de túbulos T y del RS.

El exceso local de Ca^{++} probablemente activa los RyR localizados en regiones distintas a la tríada que no están acoplados a los DHPR, por el mecanismo de liberación de Ca^{++} inducido por Ca^{++}.

Se piensa que otros componentes de la membrana del RS regulan la homeostasis de Ca^{++} influyendo en la duración de la apertura del RyR; por ejemplo, los aglomerados de calsecuestrina (CSQ), proteína con una elevada capacidad para fijar Ca^{++}, representan una fuente rápida para su liberación y, por lo tanto, se les considera como un regulador positivo de los RyR.

Otro posible mecanismo para la liberación de Ca^{++} es el incremento en la concentración de inositol trifosfato (IP_3) después de la estimulación de la fibra muscular, que incluso en muy bajas concentraciones puede liberar los iones de Ca^{++} desde el RS al abrir los RyR no acoplados a los DHPR.

Relajación muscular

La relajación muscular ocurre una vez que el Ca^{++} se separa de la troponina C del filamento delgado, lo que restablece las relaciones estructurales y dinámicas entre los filamentos que determinan el estado relajado. De acuerdo con las actuales teorías de la contracción, el proceso podría explicarse al menos de tres formas: 1) de acuerdo con la hipótesis del puente cruzado, la retirada del Ca^{++} provocaría la separación de la actina y la miosina; 2) de acuerdo con la hipótesis de la transición de fase, la relajación sería consecuencia de la reposición de las proteínas contráctiles, principalmente de la miosina del filamento grueso, a una estructura helicoidal regular; 3) considerando la hipótesis de la repulsión electromagnética, el restablecimiento de las cargas de superficie de los filamentos delgados por la retirada del Ca^{++}, y de los filamentos gruesos por la unión de ATP-Mg a la miosina, generaría las condiciones para que hubiera cargas netas similares. En los tres casos, el deslizamiento de regreso de los filamentos delgados a su posición de relajación es dependiente de la energía elástica almacenada en las estructuras sarcoméricas y extrasarcoméricas.

El proceso de la relajación es pasivo, y el consumo energético está asociado al bombeo de los iones de Ca^{++}. Este proceso es llevado a cabo por la bomba ATPasa-Ca. La actividad de la bomba genera un gradiente de concentración de cientos de veces a través del RS en el músculo en reposo.

Conforme los iones de Ca^{++} entran al RS, son separados de la bomba y tomados por proteínas que ligan Ca^{++}, tales como la enzima ATPasa de alta afinidad y la calsecuestrina de baja afinidad. Puesto que cada bomba tiene una baja capacidad para transportar iones (20/s), la superficie del RS contiene una enorme densidad de bombas de calcio. Se ha estimado que su número es casi igual al número de iones Ca^{++} liberados en una sacudida muscular simple. Por lo tanto, podemos suponer que cada ATPasa de calcio realiza en promedio un ciclo de transporte durante la relajación de una sacudida muscular simple.

Fenomenología de la contracción muscular

En el animal íntegro, la activación del sistema motor como consecuencia de respuestas reflejas o acciones voluntarias causa la contracción de grupos musculares de manera sincronizada. Estas actividades motoras se ejecutan a partir de un tono muscular mantenido por mecanismos reflejos, que involucran al sistema motor eferente gamma y a los receptores musculares.

La contracción puede expresarse de dos formas: en términos de acortamiento o en términos de tensión. La contracción muscular se manifiesta, según las condiciones en las que se realiza, de manera estática o dinámica. Es estática cuando el músculo no cambia de longitud debido a que la carga es suficientemente grande para sobrepasar la capacidad de desarrollo de tensión del músculo; en este caso no se desarrolla trabajo y la energía se disipa en forma de calor. Este tipo de contracción se conoce como isométrica (del griego *iso:* igual y *metro*: medida). En la contracción isométrica, si bien no hay un acortamiento externo apreciable, existe un pequeño acortamiento interno (deslizamiento de los filamentos contráctiles) que se produce a costa de la deformación (estiramiento y acortamiento) de los componentes mecánicos pasivos intracelulares y extracelulares (CMP). De estas últimas estructuras dependen las propiedades mecánicas pasivas.

La contracción es dinámica o isotónica (del griego *iso*: igual y *tono*: tensión) cuando el músculo cambia de longitud mientras ocurre el proceso de la contracción, y puede ser de dos modalidades: 1) concéntrica, cuando el músculo se acorta al desplazar un objeto de cierto peso una determinada distancia, es decir, realiza trabajo; 2) excéntrica, cuando el músculo se alarga mientras ocurre el proceso de la contracción, debido al gran peso del objeto que se sostiene contra la gravedad o alguna otra fuerza que mueve el objeto en sentido contrario a la dirección del acortamiento.

En la vida diaria existen muchos ejemplos de contracciones isotónicas e isométricas. Contracciones isotónicas concéntricas son, por ejemplo, pedalear, peinarse y colocar objetos en anaqueles. Un ejemplo de contracción excéntrica es el ejecutado por los músculos de los glúteos durante la marcha cuesta abajo. Una contracción isométrica podría ser el intento, sin resultado, de levantar un objeto demasiado pesado, hacer una fuerza contraria para evitar que un objeto se nos caiga o tan sólo mantener nuestra postura.

Equivalente mecánico del músculo

El músculo puede representarse desde un punto de vista funcional como un elemento contráctil con dos componentes elásticos (uno en serie y otro en paralelo) y un componente viscoso, que, en conjunto, son los componentes mecánicos pasivos (CMP). Los elementos del componente elástico en paralelo (CEP) son el tejido conectivo, el sarcolema y la matriz filamentosa extrasarcomérica. Los elementos del componente elástico en serie (CES) están representados por los tendones, los tejidos conectivos que unen las fibras musculares a los tendones y el material de la línea Z y los filamentos conectores de titina. Un importante elemento adicional del CES es el brazo del puente cruzado, que funciona como un "resorte" cuando, unido a la actina, es deformado por una fuerza externa. El componente viscoso está representado por el sarcoplasma y las interacciones de tipo gel entre las moléculas que lo componen.

Al activarse el componente contráctil deforma los CMP antes de actuar sobre la carga externa. Cuando la tensión desarrollada sobre los CMP iguala al peso de la carga, la contracción es isométrica; en el momento en que el músculo comienza a acortarse y, por lo tanto, a mover la carga, la contracción se ha convertido en isotónica.

Durante una contracción isométrica los componentes mecánicos pasivos se deforman una cantidad equivalente a 2% de la longitud del músculo. Los componentes contráctiles deben acortarse, por consiguiente, una distancia equivalente, puesto que la longitud total del músculo bajo estas condiciones, no cambia. El curso temporal del desarrollo de tensión está determinado por la velocidad de deslizamiento de los filamentos contráctiles. El papel de los componentes mecánicos pasivos es amortiguar el efecto de las acciones individuales e independientes de los componentes contráctiles a escala molecular.

Componentes del desarrollo de tensión

Estado activo

El estado activo corresponde a la formación de los complejos de actomiosina. La actividad de estos complejos está controlada por la concentración de Ca^{++} libre en el sarcoplasma. Por lo tanto, la intensidad del estado activo depende de la concentración de Ca^{++} que rodea a los filamentos contráctiles, mientras que la duración se aproxima a la que experimenta el aumento de dicha concentración.

La sacudida muscular simple isométrica da una pobre indicación de la intensidad y la duración del estado activo a causa de los CMP. La tensión es registrable una vez que estos componentes han sido estirados. Sin embargo, el estado activo realmente se inicia antes del comienzo de la sacudida isométrica y tiene una duración menor que el tiempo de contracción (Fig. 2.11). En consecuencia, la tensión generada por los puentes cruzados es mayor que la registrada en la sacudida muscular, debido a que parte de la fuerza es absorbida por los CMP.

Un modo de prolongar el estado activo es aplicar a la fibra altas frecuencias de estimulación. El estado activo que sigue a cada estímulo se une al siguiente, con lo cual los CMP son reclutados por los elementos contráctiles y la tensión registrada es mayor que la de una sola sacudida (Fig. 2.11A). A cierto valor crítico de frecuencia, los músculos alcanzan la tensión máxima posible, conocida como tensión tetánica completa, que corresponde al valor del estado activo. La frecuencia para alcanzar el tétanos completo es mayor en los músculos de sacudida rápida que en los músculos de sacudida lenta. Como se observa en la Figura 2.11B, según sea la frecuencia de estimulación se producen varios grados de fusión de las sacudidas aisladas hasta alcanzar la tensión tetánica.

Después de un tétanos, la amplitud de la sacudida muscular simple es mayor. El mismo fenómeno puede ser demostrado inmediatamente después de una contracción voluntaria en seres humanos, particularmente en los músculos de sacudida rápida. Este comportamiento ha sido llamado "potenciación postetánica" y probablemente se debe a una alteración temporal en la intensidad o duración del estado activo. Tal potenciación se ha atribuido a la fosforilación de las cadenas ligeras de la cabeza de la miosina, pero otro mecanismo posible es la elevación del Ca^{++} en el citosol por un lapso corto, después de terminar el tétanos o la activación voluntaria. La misma explicación se ha dado al "fenómeno de la escalera" positiva, que consiste en un crecimiento progresivo de las sacudidas isométricas cuando los estímulos son aplicados a bajas frecuencias, por ejemplo 2 Hz. Este fenómeno fue observado originalmente en el músculo gastrocnemio de rana, pero también ha sido demostrado en el músculo *adductor pollicis* (aductor del pulgar) del ser humano.

El acortamiento o la tensión de la sacudida muscular simple, alcanza su nivel máximo entre 10 y 500 ms a partir de su inicio, dependiendo del tipo de músculo, de la temperatura y de la carga. A primera vista puede pensarse que el mecanismo contráctil progresa lentamente; sin embargo, es importante no confundir el curso temporal de la tensión desarrollada por el músculo con el curso temporal de la activación de los puentes cruzados. El curso temporal de la tensión difiere enormemente entre los músculos de diferentes animales y entre los distintos músculos de un mismo individuo.

El período de latencia, la velocidad y el grado de acortamiento musculares dependen de la carga. El período de

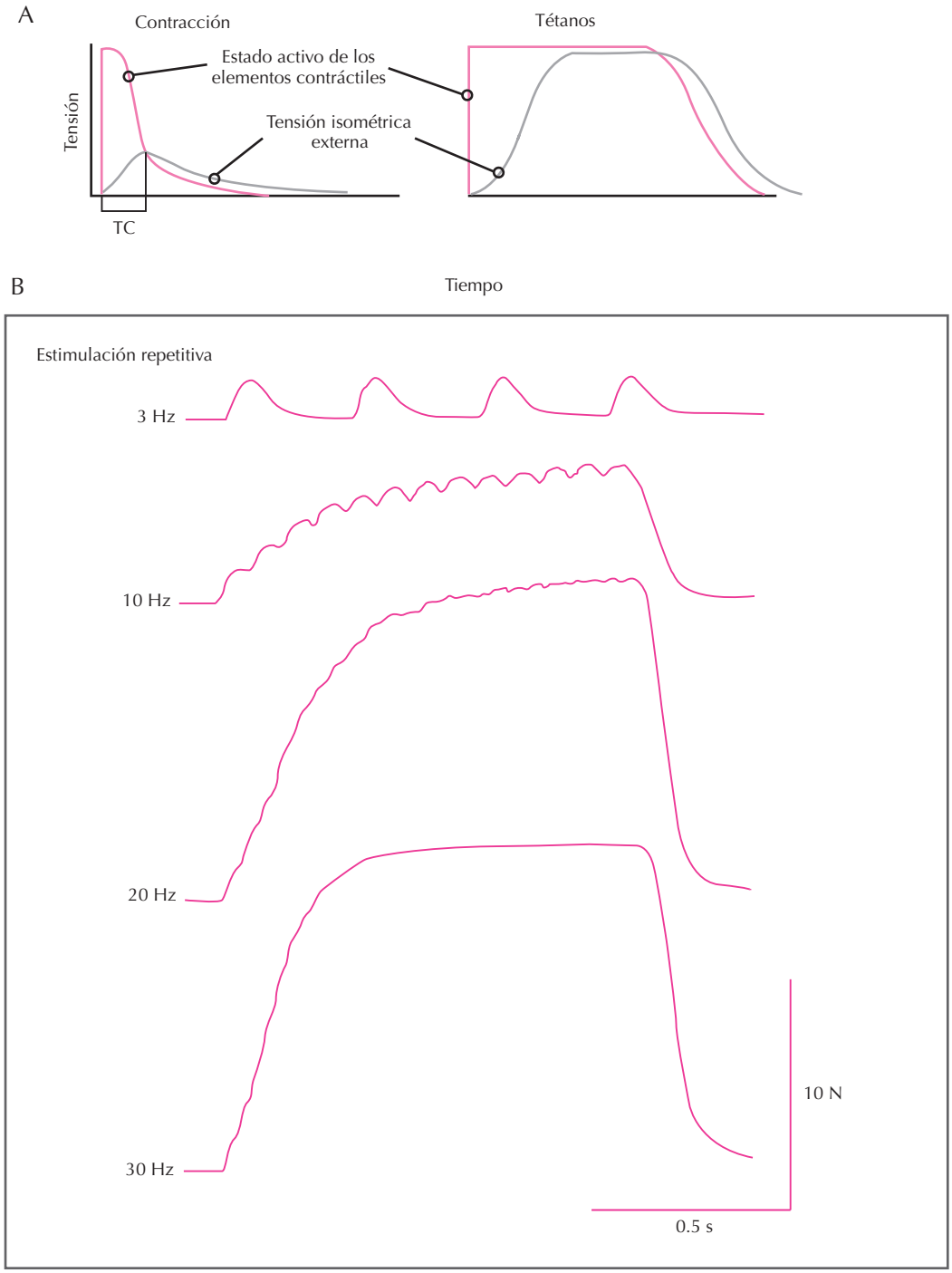


Figura 2.11. Estado activo y contractilidad. En la parte superior (A) se observa la tensión desarrollada por un músculo durante la sacudida y el tétanos y su relación en duración e intensidad con el estado activo. El tiempo de contracción de la sacudida (TC) es el intervalo entre el inicio de la tensión y el valor al pico. Los cuatro trazos inferiores (B) representan el registro de trenes de estímulos dados a frecuencias progresivamente mayores. (Modificado a partir de: Eckert, *et al.*, 1990 y McComas, A.J., 1996.)

latencia es el tiempo transcurrido entre la estimulación y el inicio del desarrollo de tensión; al aumentar la carga, este período aumenta, debido a que el músculo necesita tiempo para reclutar más puentes cruzados y alcanzar la tensión necesaria para mover la carga. Aun con un peso muy ligero, existe un período de latencia.

También la velocidad de acortamiento disminuye al incrementar la carga (Fig. 2.12). La potencia muscular está

determinada por la velocidad de acortamiento y la carga. Por definición, la potencia desarrollada por un músculo en una contracción es igual al producto de la carga y la velocidad con la cual ésta es movida (*Potencia* = *Carga* × *Velocidad*). Con base en la curva de carga-velocidad de la Figura 2.12 se infiere que la potencia será cero cuando la carga sea cero y también cuando la carga sea tan pesada que no pueda ser movida por el músculo; en algunas cargas intermedias, la potencia sería máxima. Para muchas actividades, tales como correr, saltar, remar y pedalear, el éxito depende de la potencia que pueda desarrollarse. La composición de los músculos, en cuanto a tipos de fibras musculares, determina la potencia; por ejemplo, un músculo de sacudida lenta, al acortarse con menor velocidad que un músculo de sacudida rápida, desarrolla menor potencia.

Propiedades mecánicas pasivas del músculo esquelético completo

Función de los tendones

Los músculos esqueléticos se unen a la cubierta más externa del hueso, llamada periostio, por medio de los tendones. Ésta es una unión fuerte difícil de separar, excepto durante el estiramiento intenso.

Los tendones funcionan para transmitir la fuerza muscular al esqueleto desde el tejido conectivo interno del músculo. Sin embargo, los tendones no deben considerarse como simples estructuras de unión rígidas, son tejidos relativamente flexibles y elásticos con capacidad de almacenar y liberar energía mecánica.

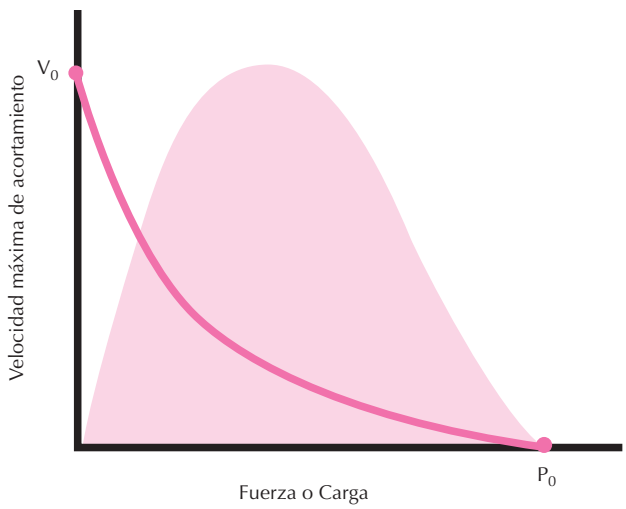


Figura 2.12. Efecto de la carga sobre la contracción**.** Relación fuerza-velocidad en las contracciones isotónicas. Conforme aumenta la carga (fuerza) a levantar, disminuye la velocidad de acortamiento. La sombra del fondo representa la potencia desarrollada (fuerza x velocidad) por el músculo bajo las diferentes cargas.

Los extremos de las fibras musculares están especializados para transmitir la fuerza al tendón. Conforme se acercan al tendón de origen e inserción, las fibras musculares se adelgazan considerablemente y su diámetro disminuye cerca de un 90%, dando al músculo voluminoso su forma fusiforme típica. En los extremos de cada fibra existe un gran plegamiento del sarcolema que distribuye la fuerza contráctil sobre una área amplia, para evitar los esfuerzos ortogonales (en ángulo recto) pues, al parecer, la membrana plasmática es más resistente a los esfuerzos cortantes (tangenciales). Con el microscopio electrónico, se puede ver que las miofibrillas no se extienden hasta el extremo de la fibra; en su lugar, los microfilamentos de actina están insertados inmediatamente por debajo del sarcolema dentro de una capa densa de un material que contiene las proteínas de unión vinculina, talina y paxilina. La talina está unida al receptor de fibronectina que cruza el plasmalema y se conecta con paquetes de fibronectina de la matriz extracelular.

Si un tejido muscular se conecta a un instrumento para medir fuerza (transductor) y es deformado, se puede cuantificar la tensión desarrollada y el cambio de longitud. Esta forma de fuerza muscular es la tensión pasiva. Expresando los resultados experimentales en términos de esfuerzo (tensión/unidad de área) y deformación, es posible comparar las propiedades de materiales de diferentes formas y tamaños. Un parámetro interesante de comparar es la rigidez de los materiales (módulo de Young), que expresa simplemente el cambio en esfuerzo para una deformación dada. Los Pascales ($Pa = N/m^2$) son las unidades de medida para el módulo de Young, y sus valores típicos de los módulos del músculo, tendón y hueso son 200 kPa, 1 GPa y 20 GPa, respectivamente. La suma de las tensiones pasiva y activa es la fuerza total desarrollada por un músculo (Fig. 2.13). La tensión pasiva ha sido comúnmente atribuida a fuerzas elásticas del tejido conectivo y no a la elasticidad miofibrilar, pero estos puntos de vista contrastan con la más reciente demostración de que la tensión pasiva de fibras individuales tiene su origen principal en las miofibrillas.

Actualmente se han acumulado pruebas de que la tensión pasiva, dentro del rango fisiológico de longitudes sarcoméricas, surge en gran parte del estiramiento de los filamentos conectores formados por moléculas de titina. La titina está formada por dominios de inmunoglobulina y fibronectina, y trabaja como un resorte elástico molecular para resistir pasivamente el estiramiento del músculo estriado (esquelético o cardiaco) inactivo.

En cuanto al tejido conectivo, se han hecho numerosas mediciones de las propiedades esfuerzo-deformación, pero se han realizado muy pocas bajo cargas equiparables a las generadas por los músculos unidos al hueso. Los tendones se deforman aproximadamente 3% durante la contracción tetánica máxima. Lo que sabemos es que el tendón más próximo al hueso es cerca de cinco veces menos extensible que el tendón que está conectado a las fibras musculares. Esta característica amplía el rango operativo de la unidad músculo-tendón en relación con el ran-

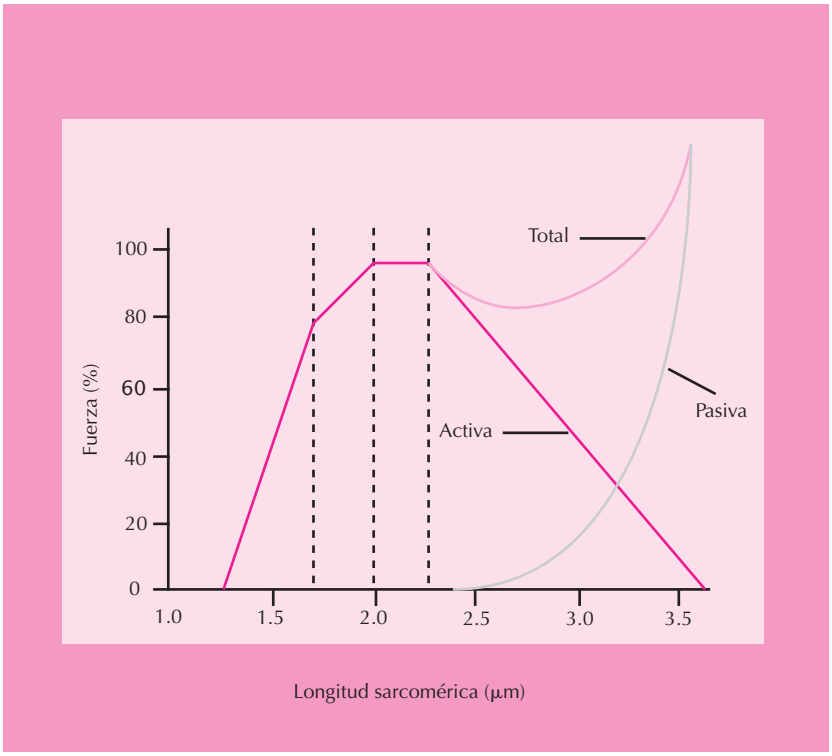


Figura 2.13. Relación fuerza-longitud. La fuerza total es el resultado de la suma de las tensiones activa y pasiva.

go atribuido a las fibras musculares solas. Cuando el tendón es largo la unidad músculo-tendón es capaz de adoptar una mayor cantidad de longitudes operativas a expensas de aumentar el retardo entre el inicio de la contracción y el movimiento del esqueleto.

En el músculo completo, o en una fibra muscular intacta, la tensión de reposo resulta de una combinación de la tensión pasiva generada por los filamentos conectores, junto a la deformación de otras estructuras de los componentes elásticos pasivos y de la tensión producida por las interacciones esporádicas de los filamentos contráctiles. Los estudios han indicado que las fibras del bíceps o del cuádriceps del ser humano presentan una tensión de reposo más baja que las fibras del psoas del conejo. Al estirar fibras musculares de psoas y de soleo de conejo hasta una longitud sarcomérica de 3 a 4 μm a partir de una longitud de 2.2 μm, la tensión pasiva fue varias veces mayor en las fibras del psoas. La explicación aceptada para estas diferencias es la existencia de isoformas de titina, detectadas por métodos bioquímicos, que indican que las titinas cortas desarrollan más tensión que las largas.

Implicaciones funcionales de la titina en el músculo esquelético

La hipótesis de los filamentos deslizantes predice que la posición de los filamentos gruesos en el centro de cada sarcómero es inherentemente inestable. Los filamentos de titina, al estar colocados entre los discos Z y los filamentos gruesos, proporcionan una fuerza que mantiene la posición de los filamentos gruesos en el centro del sarcómero. La resistencia de la titina a la extensión aumenta conforme crece el estiramiento y, por lo tanto, es más efectiva para mantener a los filamentos gruesos en el centro del sarcómero durante la activación. Así, cualquier desequilibrio en la fuerza generada en cada hemisarcómero es compensado por la elasticidad de la titina de los filamentos conectores. Durante la relajación, los filamentos elásticos podrían volver a poner los filamentos gruesos en el centro del sarcómero, y así quedaría en óptimas condiciones para el inicio de la siguiente contracción.

Por lo anterior podemos concluir que la titina cumple con el papel de generadora de tensión pasiva y trasmisora de tensión activa, y además contribuye a la estabilización de los filamentos gruesos en el centro del sarcómero. Las estructuras exosarcoméricas sólo tienen un papel en la generación y transmisión de tensión en casos de estiramientos extremos, posiblemente asociados a lesiones puntuales de ciertos sarcómeros.

Finalmente, se han aportado pruebas de que, al igual que el componente contráctil, los componentes mecánicos pasivos del músculo esquelético sufren cambios plásticos inducidos por el entrenamiento (Fig. 2.14). Esto pone de manifiesto que los CMP son una estructura dinámica con implicaciones importantes en la función muscular.

MÚSCULO LISO

Los órganos huecos del organismo, excepto el corazón, para cumplir su función requieren ejecutar una con-

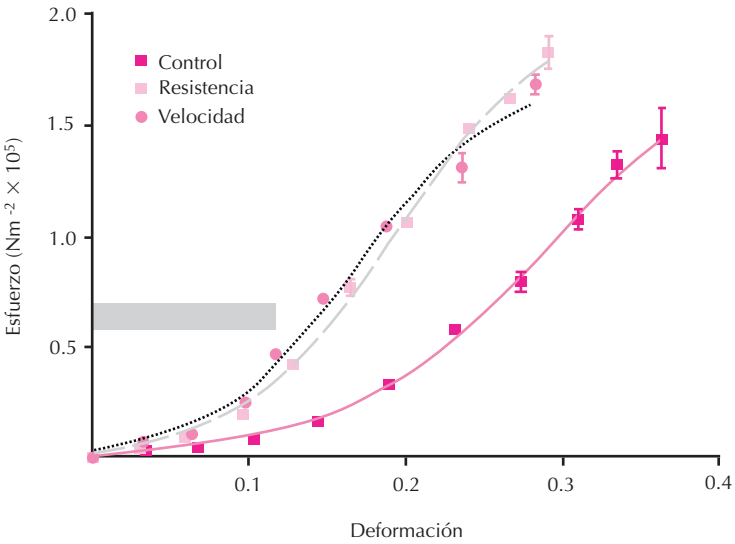


Figura 2.14. Tensión pasiva desarrollada por músculo sóleo de animales entrenados y sedentarios. Los datos representan la media y corresponden a los grupos: Control (sedentario), ratas entrenadas para adquirir resistencia y ratas para adquirir velocidad. Claramente se muestra que estas propiedades son moduladas por el nivel de actividad física. (Tomado de: Muñiz, *et al.*, 2001.)

tracción lenta y sostenida, proporcionada por el músculo liso de sus paredes. Las capas que forman este tipo de músculo permiten la modificación continua del volumen del órgano y de esta manera, por ejemplo, ajustan el flujo sanguíneo en los vasos o la conductancia de las vías áreas, o efectúan el vaciado de la vejiga y la propulsión de comida. Este tipo de células también se localiza en el iris y alrededor de los vellos de la piel. En estas capas, las fibras musculares lisas se encuentran desplazadas una con respecto a otra, de manera que el extremo delgado de una fibra se ubica junto a la parte ancha de la fibra vecina. Esta disposición de las fibras y la localización del núcleo en el centro explica el aspecto del músculo liso en un corte transversal.

Estructura

El músculo liso está compuesto por células uninucleadas, delgadas y fusiformes. Llegan a tener longitudes que varían desde 20 µm en las paredes de los vasos sanguíneos hasta 400-500 µm en las paredes del útero, y diámetros de 2 a 10 µm. Su núcleo y los orgánulos citoplasmáticos, tales como los ribosomas libres, el retículo plasmático rugoso, el aparato de Golgi y las mitocondrias se ubican en el centro de la fibra. De forma similar a los otros tipos de células musculares, el resto del citoplasma contiene gran cantidad de filamentos delgados de actina, en menor proporción filamentos gruesos de miosina (actina/$\text{miosina}_{\text{máxima}}$ = 15:1), y filamentos intermedios formados por desmina y vimentina. Estos filamentos se encuentran orientados de forma diagonal al eje principal de la fibra y no presentan un arreglo hexagonal de actino-miosina como en el músculo esquelético, por lo que no se pueden observar estriaciones. Se encuentran numerosos *cuerpos densos*, análogos a los discos Z, que están constituidos por α-actinina y anclan filamentos delgados. Los filamentos delgados de las fibras musculares lisas son fáciles de observar a nivel microscópico; en cambio los filamentos gruesos requieren condiciones especiales de fijación. Su membrana celular contiene numerosas uniones comunicantes y uniones estrechas que permiten el acople eléctrico y mecánico entre fibras adyacentes.

La fibra lisa no contiene un sistema de túbulos T ni de cisternas terminales, pues su retículo sarcoplásmico está pobremente desarrollado, pero sí contiene numerosas cisternas membranosas o cavéolas. Las fibras lisas están rodeadas de una lámina basal, similar a la de las células epiteliales, en la que coexisten numerosas vesículas vecinas a las cavéolas. Es por eso que la contracción depende de fuentes de calcio extracelular. Se cree que este cosistema membranoso desempeña un papel importante en la captura y liberación del Ca^{++}. Además de su actividad contráctil, los músculos lisos tienen la capacidad de sintetizar colágeno tipo III, elastina y proteoglucanos.

Existen varios tipos de estímulos que promueven la contracción; los más importantes son: señales nerviosas, estimulación hormonal y distensión del tejido. La musculatura lisa se encuentra inervada por nervios autónomos de los sistemas simpático y parasimpático, que se distribuyen en forma difusa sobre capas de fibras musculares lisas viscerales y no entran en contacto directo con ellas, por lo que no existen placas neuromusculares. Los axones terminales tienen múltiples varicosidades muy próximas a la superficie de la célula muscular (10-20 nm). Estas varicosidades axónicas segregan sustancias transmisoras como la acetilcolina y la norepinefrina. Su potencial de membrana se encuentra entre –50 a –60 milivoltios, y contienen más canales de calcio que la fibra muscular esquelética, aunque pocos canales de sodio. El flujo de Ca^{++} es el principal responsable de la generación de los potenciales de acción. Los canales de calcio se abren más lentamente, pero permanecen más tiempo abiertos que en las fibras musculares esqueléticas. Algunos músculos lisos, como los del intestino y el útero son autoexcitables, es decir, sus potenciales de acción surgen sin estimulación externa. Por lo tanto, cambios en el potencial de membrana, por generación de poten-

ciales de acción o por la activación de canales iónicos dependiente de estiramiento mecánico, pueden dar inicio a la contracción. El músculo liso tiene la propiedad de aumentar su longitud, lo que permite alojar volúmenes progresivamente crecientes sin cambios importantes en la presión transmural; sin embargo, a un determinado umbral de distensión se genera una despolarización que habitualmente evoca potenciales de acción y, por ende, la contracción.

Se reconoce la existencia de dos tipos de fibras de músculo liso, aun cuando éstas realmente representan los extremos de un espectro continuo de tipos de fibras musculares lisas:

1. *Tipo unitario,* también denominado visceral o sincitial, lo cual significa que haces de miles de fibras, rodeadas de tejido conectivo, están dispuestas en capas y unidas mediante uniones estrechas intercelulares (*tight junction*), que permiten que la fuerza generada en una célula se transmita a la siguiente. Contienen uniones comunicantes (*gap junction*) que permiten el acople eléctrico entre células a pesar de que su inervación es escasa. Por estas características estructurales, este músculo se comporta como un sincitio funcional. En este tipo de tejido se observa una oscilación espontánea, graduada y rítmica del potencial de membrana. Las despolarizaciones pueden alcanzar el umbral de disparo de potenciales de acción y provocar contracciones denominadas fásicas, que pueden ser moduladas por hormonas (p. ej., catecolaminas, esteroides) o por factores tisulares locales (paracrinos y autocrinos) como falta de O_2, exceso de CO_2, cambios en osmolaridad, aumento de la temperatura, cambios en el pH o en los nutrientes, como por ejemplo la proporción de oligosacáridos/monosacáridos. Estructuras con este tipo de fibras son: intestino, colon, útero (miometrio), conductos biliares, vejiga urinaria, uréteres, vasos linfáticos, seno cavernoso del pene y del clítoris y pequeñas arteriolas.
2. *Tipo multiunitario*, constituido por células musculares que actúan de forma relativamente independiente. En este aspecto las fibras multiunitarias son muy semejantes a las fibras esqueléticas. Presentan pocas uniones comunicantes y pocas uniones estrechas, por lo que tienden a tener mayores densidades de inervación. Estas células no presentan oscilaciones de su potencial de membrana, no poseen el mecanismo autogenerador de potenciales de acción y sus contracciones son graduadas, según el nivel de despolarización causado por la actividad de la inervación. A este estado de tensión se le denomina *tono*. El tono está definido como un nivel constante y estable de contracción cuya intensidad es modulada por los nervios, así como por otros estímulos endocrinos y paracrinos. Estructuras que incluyen estas fibras unitarias son: músculos ciliares del iris y bronquiales de la tráquea, esfínteres gastrointestinales, *vas deferens* y grandes vasos sanguíneos.

Contracción del músculo liso

El mecanismo básico de la contracción es el deslizamiento de los miofilamentos de actina y miosina, y está regulada por el nivel de Ca^{++} citosólico. La contracción se genera cuando ocurre un aumento de la concentración de Ca^{++} citosólico, debido a la liberación desde almacenes intracelulares (RS) o a la entrada de Ca^{++} del espacio extracelular a través de canales iónicos específicos operados por receptor. Agonistas como norepinefrina, angiotensina II y endotelina, se unen a receptores de membrana acoplados a una proteína G heterotrimérica, que estimula la actividad de la fosfolipasa C (PLC). Esta enzima cataliza la formación de dos potentes segundos mensajeros: inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DG). La unión de IP3 a sus receptores en RS permite la salida del Ca^{++} hacia el citosol. Además el DG junto con Ca^{++} activan a la proteína cinasa C (PKC) la cual fosforila proteínas específicas. Existen varias isoformas de PKC en el músculo liso, y cada una desempeña un papel tisular específico. En la mayoría de los casos PKC fosforila canales de calcio tipo L, y en otros regula el reciclamiento de los puentes cruzados. Finalmente, los canales de calcio de tipo L, canales operados por voltaje, también se abren por la despolarización de la membrana en respuesta al estiramiento de la fibra muscular (Fig. 2.15).

En el músculo liso, la regulación de la contracción está asociada a la miosina y no a la actina, fenómeno concurrente con la carencia de troponina. Al producirse un incremento del Ca^{++} citosólico, éste se une a calmodulina para formar el complejo Ca^{++}/calmodulina (CaCM); este complejo cambia la ubicación de la tropomiosina en la hendidura helicoidal de la actina-F, y así estimula la actividad de la actomiosina ATPasa. Cuando el Ca^{++} citosólico disminuye, el complejo CaCM se disocia y consecuentemente la actividad de la actomiosina ATPasa se inhibe. El músculo liso contiene una subunidad de la cadena ligera de miosina conocida como p-cadena ligera o cadena ligera 2 (*myosine light chain 2*, MLC2) de 20 kD, fosforilable por la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK), cuya acción también requiere de la presencia del complejo CaCM. Esta proteína cinasa pertenece a la familia de las serina-cinasas y produce modificaciones conformacionales en la MLC2 que promueven la formación de filamentos gruesos y su interacción con actina. Ésta es una vía alternativa para el control de la contracción. En algunas fibras lisas la fosforilación es mantenida a un bajo nivel en ausencia de un estímulo externo o de una activación mecánica; esto proporciona el tono muscular, cuya intensidad puede ser variable. Cuando la cabeza de la miosina se desfosforila, los filamentos se desensamblan y la miosina se disocia de la actina.

En el músculo liso las cabezas de miosina pueden estar "enganchadas" en direcciones opuestas y arrastrar a

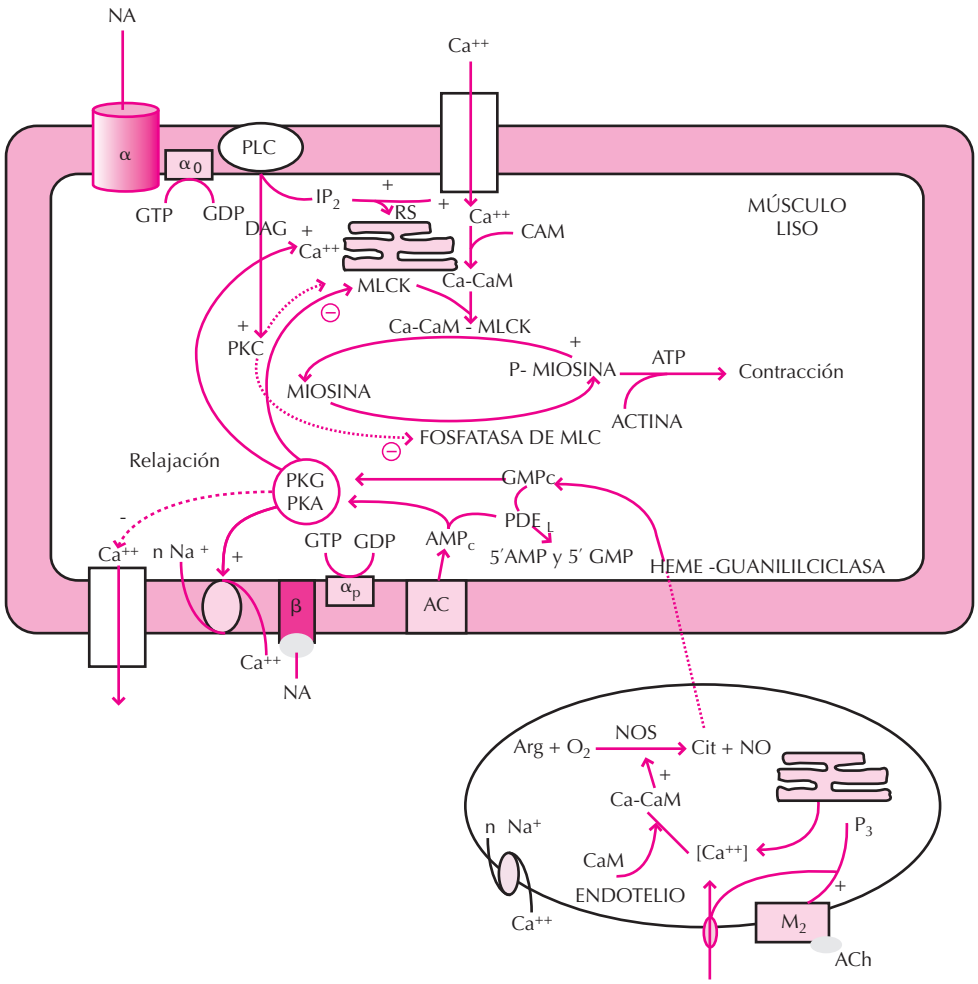


Figura 2.15. Esquema de la activación-relajación del músculo liso. El esquema muestra las distintas vías que modifican la concentración del Ca^{++} citosólico relacionada con la contracción y relajación del músculo liso. También se muestra la participación del endotelio en la relajación muscular por medio del NO.

dos filamentos delgados de manera bidireccional, lo cual permite mayor grado de contracción.

El estado de fosforilación de la cadena ligera de miosina está regulado por la activación de la cinasa de la cadena ligera de miosina dependiente de CaCM y por la actividad de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina (MLCP), la cual hidroliza el enlace fosfato del complejo MLC-fosfato y permite la relajación del músculo liso.

Existen tres unidades de la fosfatasa de MLC: la subunidad catalítica de 37 kD, la subunidad variable de 20 kD y la subunidad de unión a miosina de 110 a 130 kD. Cuando la subunidad de unión a miosina se encuentra fosforilada inhibe la actividad de la MLCP, por lo que la miosina permanece fosforilada y, por lo tanto, se mantiene la contracción.

La pequeña proteína G RhoA y la cinasa activada por RhoA desempeñan un papel importante en la regulación de la actividad de la MLCP. La cinasa Rho, una cinasa serina/treonina, fosforila a la subunidad de la MLCP que se une a la miosina, consecuentemente la inhibe y permite que la MLC permanezca fosforilada (Fig. 2.15).

El hidrocloruro de fasudil, inhibidor farmacológico de la cinasa Rho, que se utiliza en el tratamiento de angina de pecho, compite por el sitio de unión a ATP y lo inactiva causando la relajación del músculo liso. Actualmente se cree que una amplia variedad de estímulos extracelulares activan la proteína RhoA vía los receptores de membrana acoplados a proteína G, aumentando la actividad contráctil del músculo liso porque la cinasa Rho fosforila la MLC e inactiva a la MLCP. Por lo tanto, esta proteína podría desempeñar un papel en la fisiopatología de la hipertensión, el asma y otras enfermedades que involucren a este tejido.

Relajación del músculo liso

La relajación ocurre como resultado de la desaparición del estímulo contráctil o por la acción de una sustan-

cia que inhiba el mecanismo contráctil (por ejemplo, el factor natriurético auricular es un vasodilatador). Cualquiera que sea el causante de la relajación, se requiere una reducción del Ca^{++} intracelular y un incremento en la actividad de la MLCP. Por lo tanto, una alteración de los mecanismos que secuestran o disminuyen Ca^{++}, o que incrementan la actividad de MLCP, puede ocasionar una respuesta anormal del músculo liso.

Una reducción del Ca^{++} genera la relajación muscular. Muchos mecanismos participan en la reducción del Ca^{++} intracelular e involucran al retículo sarcoplásmico y a la membrana celular. El primero reduce el calcio citosólico capturándolo mediante la bomba de calcio. Cuando la bomba de calcio está fosforilada une dos iones Ca^{++}, los cuales son trasladados al lumen del RS. El Mg^{++} es necesario para la actividad de esta bomba, se une al sitio catalítico de la bomba para mediar la reacción. La bomba de Ca^{++} del RS es inhibida por diferentes agentes farmacológicos: vabadatom, tapsigarin y ácido ciclopoazónico. Las proteínas de unión a calcio de RS también contribuyen a la reducción de los niveles de Ca^{++}; ejemplos de ellas son calsecuestrina y calreticulina, entre otras. El sarcolema también contiene bombas de calcio que proporcionan una vía adicional de reducción de Ca^{++} citosólico. Estas enzimas difieren de las del RS porque contienen un dominio autoinhibitorio que puede unirse a calmodulina, causando la estimulación de la bomba de Ca^{++}. Además existe el intercambiador Na^{+}/Ca^{++}, que también ayuda a la reducción de Ca^{++} citosólico. Este mecanismo de baja afinidad se encuentra estrechamente acoplado a los niveles de Ca^{++} y puede ser inhibido por amilorida y quinidina.

Los canales de calcio dependientes de voltaje y los acoplados a receptor están localizados en el sarcolema y son importantes en el influjo de Ca^{++} y en la contracción muscular. La inhibición de estos canales puede provocar la relajación; ejemplos de estos antagonistas son dihidropiridina, fenilalquilaminas y benzodiazepinas, que se unen a diferentes sitios del canal e inhiben la entrada de Ca^{++} a la célula.

La relajación dependiente de AMPc, generada por agonistas β-adrenérgicos, adenosina, PG12, etc., puede ocurrir sin cambios en Ca^{++}. En este caso la proteína cinasa A (PKA) fosforila a la MLCK y evita que el complejo CaCM lo active. En algunas células el AMPc disminuye el Ca^{++} citosólico mediante la fosforilación de la proteína fosfolambán, la cual aumenta la recaptación del Ca^{++} por RS.

Por mucho tiempo se pensó que el endotelio era solo una capa inerte que permitía el paso pasivo de agua y otras moléculas. Sin embargo existe una comunicación tisular activa entre este tejido y la musculatura lisa. Las células endoteliales secretan sustancias que provocan la contracción o la relajación muscular. Una de estas sustancias es el óxido nítrico, NO, el cual activa la conversión de GTP en GMPc. El GMPc activa a la cinasa G (PKG), y esto a su vez promueve la relajación del músculo liso mediante la reducción de la fosforilación de la MLC, posiblemente por un incremento de la actividad de MLCP. La relajación por presencia de GMPc en el cuerpo cavernoso ha permitido el desarrollo de fármacos que facilitan la erección del pene inhibiendo selectivamente a la fosfodiesterasa de GMPc, como el citrato de sidenafil.

BIBLIOGRAFÍA

Barany M. *Biochemistry of Smooth Muscle Contraction*. San Diego, Academic Press Inc, 1996.

Eckert R, Randall D, Augustine G. *Fisiología Animal*. Barcelona, Interamericana McGraw-Hill, 1990.

Franzini-Armstrong C, Jorgensen AO. Structure and development of E-C coupling units in skeletal muscle. *Annu Rev Physiol* 1994; 56:509-534.

Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. Philadelphia PA, W B Saunders, 1997.

Gordon A, Huxley E, Julian F. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J Physiol* 1996; 184:170-192.

Hisakazu O, Kunimoto S, Kamioka Y *et al*. EphA4-Mediated Rho Activation via Vsm-RhoGEF Expressed Specifically in Vascular Smooth Muscle Cells. *Circ Res* 2003; 93:23-31.

Huxley AF. Muscle contraction. *Annu Rev Physiol* 1988; 50:1-16.

Lieber RL. *Skeletal Muscle Structure and Function, Implications for Rehabilitation and Sports Medicine*. Baltimore, MD, Williams & Willkins, 1992.

Matthews G. *Cellular physiology of nerve and muscle*, 3ª ed. Malden, U.S.A.: Blackwell Science, 1997.

McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Exercise Physiology: Energy, Nutrition, and Human Performance*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD, 2001.

McComas AJ. *Skeletal Muscle, Form and Function*. Champaign, IL, 1996.

Muñiz J, Marin JL, Yeomans L *et al*. Electrostatic forces as a possible mechanism underlaying skeletal muscle contraction. *Gen Physiol Biophys* 1996; 15:441–449.

Muñiz J, Del Río J, Huerta M *et al*. Effects of sprint and endurance training on passive stress-strain relation of fast- and slow-twitch skeletal muscle in Wistar rat. *Acta Physiol Scand* 2001; 60: 37-77.

Nordin M, Frankel V. *Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System*. Lippincott Williams & Wilkins, MD, 2001.

Pollack GH. *Muscles and Molecules, Uncovering the Principles of Biological Motion*. Seatle, WA, 1990.

Joachim P. Schmitt JP, Mitsuhiro K, Michio A *et al*. Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure Caused by a Mutation in Phospholamban. *Science* 2003; 299:1410-1413.

Somlyo AP, Somlyo AV. Smooth Muscle Structure and function. En: *The Heart and Cardiovascular System*, Fozzard HA. New York. *Raven Press* 1992; 1295-1316.

Voet D, Voet JG. *Fundamentals of Biochemistry*. Hoboken, John Wiley & sons, 1995.

Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ* 2003; 27:201-206.

Weiss GB, Winquist RJ, Silver PJ. Vascular Smooth Muscle and Vasodilators. En: Antonaccio MJ. *Cardiovascular Pharmacology*. New York, Raven Press, 1990.

Capítulo 3

Los componentes del sistema nervioso

Daniel P. Cardinali

- Introducción
- Neuronas
- Células de la glía
- Biología celular de la neurona
- Transporte axoplásmico
- Proteínas fibrilares del citoesqueleto neuronal
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La información provista por los receptores especializados periféricos, en inmediata conexión con el medio ambiente, es analizada por el sistema nervioso central (SNC), descompuesta en componentes que son la base de las distintas percepciones, almacenándose algunas de estas percepciones en la memoria. El cerebro también contiene infinidad de programas motores para la coordinación de los posibles movimientos de múltiples grupos musculares corporales o la secreción endocrina, exocrina o paracrina de distintos tipos celulares. Las funciones citadas son realizadas por neuronas, y coordinadas mediante las conexiones entre ellas, o "sinapsis".

El cerebro humano adulto contiene aproximadamente 10^{11} neuronas, y por su forma se han caracterizado unos 1000 a 10 000 tipos neuronales diferentes. Un descubrimiento clave para el entendimiento de la función neuronal ha sido el verificar que células con las mismas propiedades básicas son, sin embargo, capaces de producir acciones muy distintas, debido a que están conectadas entre sí y con la periferia en diferentes formas. Es decir, la combinación de unos pocos principios elementales de organización da lugar a una extrema complejidad.

NEURONAS

En una neurona típica pueden identificarse morfológicamente 4 regiones:

- el cuerpo celular, llamado también soma o pericarión
- las dendritas
- el axón
- los terminales axónicos o sinápticos (Fig. 3.1)

La función de las neuronas consiste en generar señales eléctricas y, en algunos casos, señales humorales, y en esta actividad cada una de las partes señaladas tiene un papel específico.

El cuerpo celular constituye el centro metabólico de la neurona y contiene 3 orgánulos fundamentales:

- núcleo celular, que en las neuronas, a diferencia de otras células, es de gran tamaño
- retículo endoplásmico, donde se sintetizan las proteínas de membrana y secretorias
- aparato de Golgi, donde se realiza el procesado de los componentes de membrana y secretorios

Las dendritas son arborizaciones del cuerpo celular que desempeñan el papel de principal zona receptora para la neurona. El axón, proceso tubular que puede alcanzar distancias considerables, actúa como la unidad conductiva de la neurona. Cuando los axones son gruesos están rodeados por una vaina aislante, la mielina, provista por las células de Schwann en la periferia y por la oligodendroglia en el SNC. La vaina de mielina es esencial para la conducción de alta velocidad, y se halla interrumpida en los nervios periféricos, a intervalos regulares, por los nodos de Ranvier.

Los terminales axónicos o sinápticos constituyen los elementos de transmisión de la neurona. A través de ellos, una neurona contacta y transmite información a la zona receptiva de otra neurona, o de una célula efectora (p. ej., muscular).

La zona de contacto se llama sinapsis. Cuando se trata de una neurona, la zona postsináptica se ubica comúnmente en las dendritas y, menos frecuentemente, en el cuerpo neuronal o en las porciones iniciales o finales del axón.

En promedio, existen unos 10^{15} contactos sinápticos en el cerebro humano adulto (unas 10 000 terminaciones sinápticas por neurona, aunque el número de estas terminaciones varía notablemente de un tipo neuronal a otro).

Con base en el número de procesos originados en el cuerpo neuronal, las neuronas se clasifican en 3 grupos:

- unipolares
- bipolares
- multipolares

Las neuronas unipolares son características de los invertebrados y presentan un único proceso primario que da origen a varias ramas. Estas ramas desempeñan las funciones de axones o de dendritas. En los mamíferos, la neurona sensorial primaria de los ganglios de las raíces dorsales es una variante de la neurona unipolar, y se denomina seudounipolar (Fig. 3.2).

Las neuronas bipolares dan origen a 2 procesos: uno periférico (dendrítico) y otro central (axonal). Las neuronas bipolares de la retina son un ejemplo de esta clase de neuronas.

Las neuronas multipolares son el tipo predominante en el SNC de los mamíferos. Presentan arborizaciones dendríticas y, en general, un solo axón; las arborizaciones dendríticas pueden emerger en todas las direcciones del cuerpo axonal. Son ejemplos de neuronas multipolares las células piramidales de la corteza cerebral, las motoneuronas espinales y las células de Purkinje del cerebelo (Fig. 3.2).

A partir de la longitud del axón, indicativa de la función que desempeñan, se distinguen dos tipos de neuronas:

- Neuronas de axón largo, o de tipo Golgi I, que median la información entre regiones cerebrales (p. ej., neuronas piramidales de proyección de la corteza cerebral), o que proveen un tono basal de excitación a amplias áreas cerebrales (p. ej., neuronas monoaminérgicas del tronco encefálico). La diferencia entre estos dos subgrupos de neuronas Golgi I es el grado de ramificación del axón. En las neuronas de proyección, las ramificaciones se limitan a pocas zonas cerebrales, mientras que en las neuronas monoaminérgicas presentan una profusa arborización "en telaraña", y conectan con numerosas áreas cerebrales.

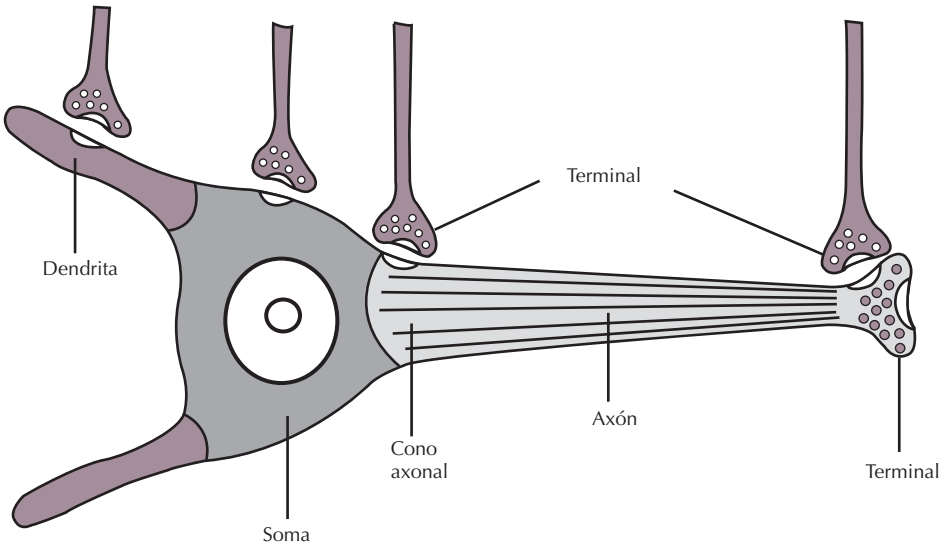


Figura 3.1. Neurona típica con las sinapsis que recibe. De izquierda a derecha: axodendrítica, axosomática, axoaxónica proximal y axoaxónica distal. Esta última es, en general, inhibitoria, y media la inhibición presináptica.

- Neuronas de axón corto, o de tipo Golgi II, que cumplen la función de interneuronas en circuitos locales.

CÉLULAS DE LA GLÍA

El tipo celular más abundante en el SNC está constituido por las células de la glía (Fig. 3.3). Su número excede de 10-50 veces el de las neuronas y carecen de la propiedad de generar activamente señales eléctricas. Las células gliales participan en:

- Una función de soporte, semejante al papel del tejido conectivo en otros órganos.
- La función de eliminación de productos de desecho del metabolismo neuronal, o de restos celulares luego de la lesión o muerte celular.
- La provisión de vaina de mielina (Fig. 3.4).
- Una función de buffer espacial de K^+ y de captación de neurotransmisores (p. ej., GABA).
- Una función de guía para la migración neuronal durante el desarrollo.
- Una función de nutrición neuronal.
- Función en la regeneración neuronal. Éste es un campo de desarrollo muy reciente, basado en la identificación de células progenitoras (*stem cells*) de neuronas con características de gliales en varias regiones del SNC, como la corteza de asociación en primates. El concepto tradicional de que las neuronas no se regeneran es hoy controvertido.

Las células gliales se dividen en los siguientes grupos (Fig. 3.3):

- Macroglia, que comprende a los astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann y ependimocitos. Es de origen ectodérmico.
- Microglia, que comprende los fagocitos, que son parte del sistema inmune. Es de origen mesodérmico.

Los astrocitos son responsables de las funciones gliales arriba mencionadas, salvo la de producir mielina, que es función de la oligodendroglia en el SNC y de la célula de Schwann en la periferia (Fig. 3.4). La síntesis de mielina por los oligodendrocitos está, sin embargo, bajo la regulación indirecta de los astrocitos, a través de una interacción de tipo paracrino. Aunque los oligodendrocitos y las células de Schwann están específicamente encargados de la producción de la vaina de mielina, difieren entre sí en varios aspectos funcionales.

Existen unas 400-500 células de Schwann para envolver el axón periférico de una neurona sensorial primaria del nervio femoral (de unos 0.5 metros de longitud, con distancia internodo de Ranvier de aproximadamente 1 mm). En cambio, la prolongación central de esa misma neurona sensorial está contenida, junto con otras semejantes, en un único oligodendrocito (Fig. 3.4). Otra diferencia es que los genes que participan en la síntesis de mielina en la célula de Schwann son activados por la presencia de axones, mientras que los de los oligodendrocitos lo son por la presencia de astrocitos.

Durante el proceso temprano de mielinización, las células de Schwann expresan una glucoproteína (MAG, *myelin-associated glycoprotein*) (sólo una parte minoritaria en la mielina madura), que se encuentra concentrada en la inmediata adyacencia de la membrana axonal. El MAG pertenece a una superfamilia de inmunoglobulinas impli-

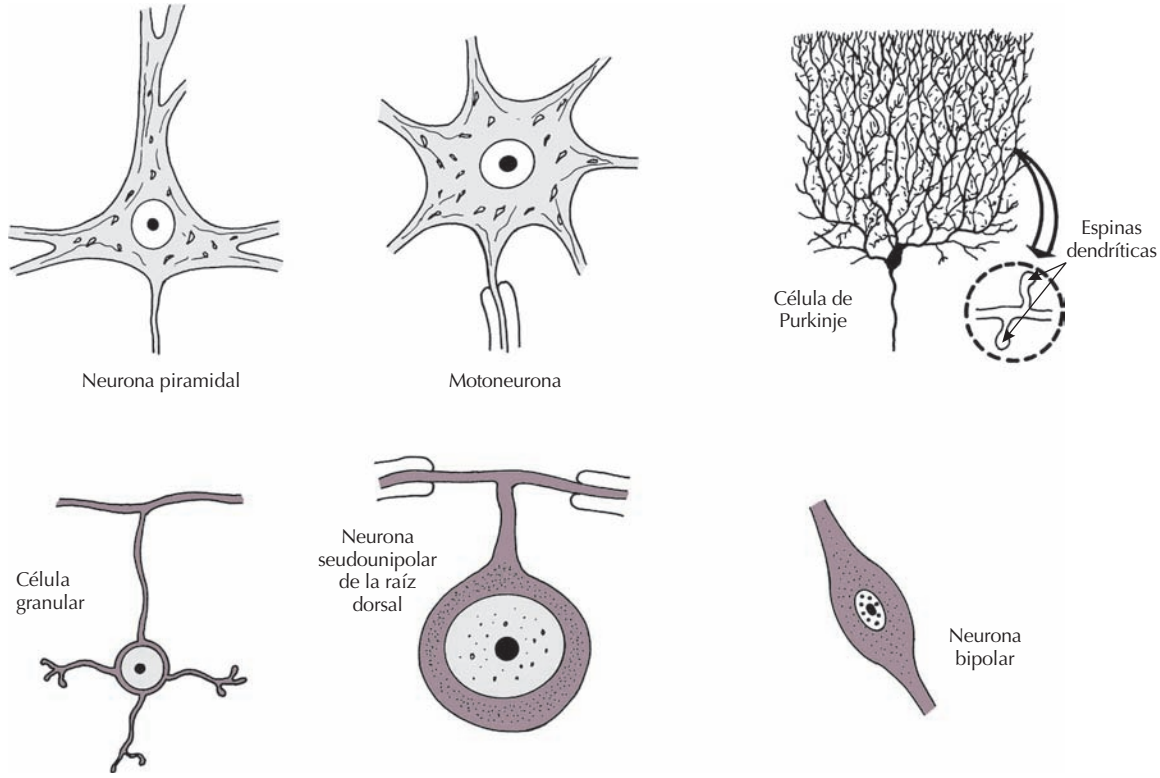


Figura 3.2. Tipos de neuronas en distintas áreas del sistema nervioso central.

cadas en el reconocimiento celular; otros miembros son el antígeno mayor de histocompatibilidad, la proteína Po, los antígenos de superficie de los linfocitos T y las moléculas de adhesión de células neurales. La principal proteína en la mielina periférica madura es llamada "Po" y atraviesa la membrana celular de la célula de Schwann. Esta proteína pertenece a la superfamilia de proteínas de reconocimiento celular. Su función es la de interaccionar con moléculas semejantes en el proceso de compactación de la mielina.

En la parte central de la mielina, que carece de Po, predomina un proteolípido (50% de la proteína presente). El resto de proteínas mielínicas, tanto en la parte central como en la periférica de la mielina, reciben el nombre de "proteína mielínica básica", un conjunto de al menos 7 proteínas derivadas de un mismo gen. Estas proteínas son muy antigénicas, e inyectadas a animales producen una respuesta autoinmunitaria de tipo celular ("encefalitis alérgica experimental"), modelo experimental de uso común en los estudios sobre la patogenia de la esclerosis múltiple humana.

La actividad neuronal, con la consiguiente acumulación de K^+ en el espacio extracelular, produce la despolarización de las células gliales; sin embargo, no hay pruebas definitivas de que los astrocitos participen en la generación de señales eléctricas. Al ser la membrana celular de la célula glial permeable en forma exclusiva al K^+, este catión es captado con facilidad por los astrocitos, impidiéndose así una acumulación que resultaría peligrosa para la función neuronal (función de *buffer* espacial de K^+). Asimismo, y como los astrocitos están conectados entre sí a través de uniones estrechas, se forma un amplio sincitio funcional, que puede perder el K^+ ganado a nivel de una región del sincitio en otra.

Se ha verificado que la conductancia al K^+ difiere entre las distintas regiones del astrocito, siendo muy elevada en el pie vascular. En forma proporcional a la actividad neuronal, la concentración extracelular de K^+ puede variar entre 3 y 10 mM (normal: 2.5 mM), y el diámetro vascular aumenta en un 50% cuando se alcanza la concentración máxima. Al servir los pies vasculares de los astrocitos como *buffer* para el K^+, proveen un mecanismo eficaz de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.

En los últimos años se ha identificado prácticamente toda la gama de canales dependientes de voltaje presentes en las neuronas en células de la glía. Su función, sin embargo, no es conocida. Tanto los oligodendrocitos como los astrocitos expresan canales de K^+; sólo los astrocitos poseen canales de Na^+. Se han identificado también distintos tipos de canales de calcio y aniónicos. Se ha propuesto que estos canales son transferidos al axón, aunque esta hipótesis no ha sido aún probada. La hipótesis más probable es que los canales sean operativos para los distintos procesos de "asistencia de la función neuronal" regulados por la glía.

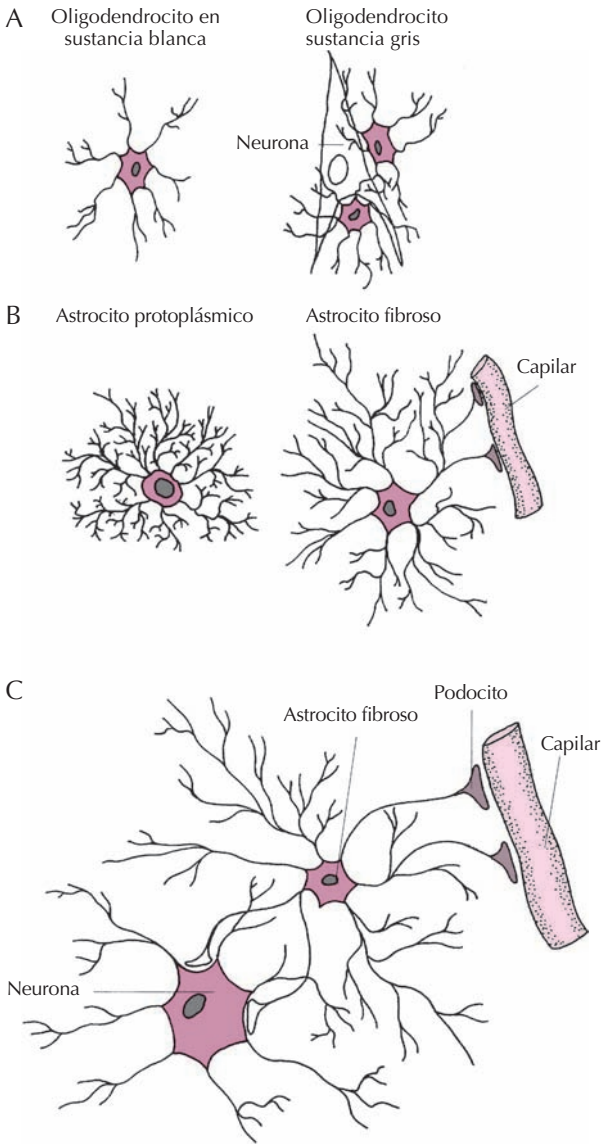


Figura 3.3. Existen dos tipos de macroglia en el sistema nervioso, los oligodendrocitos y los astrocitos, *A*. Los oligodendrocitos se encuentran tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca. *B*. Los astrocitos son de forma estrellada pudiendo ser fibrosos o protoplásmicos. *C*. Los podocitos de un astrocito contactan tanto los capilares sanguíneos como las neuronas, por lo que se les atribuye un papel nutritivo.

BIOLOGÍA CELULAR DE LA NEURONA

Hemos mencionado que las formas neuronales son extremadamente variadas (unas 10 000). Esta diversidad citológica es el resultado del proceso embriológico conocido por el nombre de diferenciación. Cada célula diferenciada sintetiza sólo ciertas macromoléculas (enzimas, proteínas estructurales, componentes de membrana, productos de secreción), es decir, utiliza sólo una porción del material genético que contiene. En cierta manera, cada célula diferenciada es el conjunto de macromoléculas que expresa. Muchos componentes de las neuronas son comunes a otras células y, por lo tanto, no son específicos. Otros componentes se encuentran sólo en las neuronas, o únicamente en ciertos grupos neuronales, y son entonces específicos. Es decir, cada neurona comprende un conjunto de macromoléculas específicas y no específicas.

Como ejemplo de lo antedicho mencionemos algunas diferencias y semejanzas entre los dos componentes neuronales del reflejo miotático. El reflejo miotático está mediado por una neurona sensorial primaria aferente (Ia), con su soma ubicado en los ganglios de las raíces dorsales, y dos prolongaciones: una periférica que termina en el huso muscular del músculo esquelético y una central hacia la médula espinal. El segundo componente neuronal de este reflejo es la motoneurona alfa ubicada en el asta anterior de la médula espinal, y sobre la cual establece sinapsis la prolongación central de la aferente primaria Ia.

La neurona sensorial primaria y la motoneurona alfa difieren entre sí en: a) su forma (seudounipolar en las aferentes primarias, multipolar en el caso de las motoneuronas alfa); b) en el tipo de conexiones que recibe (la información de entrada llega a la motoneurona por las dendritas en un 95%, y sólo 5% por el cuerpo neuronal; en el caso de las neuronas sensoriales, ello ocurre en uno de los extremos seudounipolares); c) en el tipo de receptor presente en sus membranas celulares (sensible a la deformación celular producida por el estiramiento del músculo en las aferentes primarias; específicos para neurotransmisores como el glutamato, GABA y glicina en las motoneuronas alfa; d) en el transmisor que emplean (glutamato para las aferentes primarias, acetilcolina para las motoneuronas alfa).

Como semejanzas entre ambas neuronas pueden mencionarse, entre otras propiedades: a) similares canales de Na^+, K^+ y Ca^{2+} dependientes de voltaje en la membrana neuronal; b) tienen un idéntico mecanismo de intercambio Na-K (la bomba Na/K ATPasa); c) ambos tipos de neuronas presentan axones envueltos por una vaina de mielina.

Analizaremos a continuación algunos aspectos de la síntesis y distribución de las proteínas neuronales. La fracción de material genético expresada por el sistema nervioso es la mayor del organismo. Se calcula que unas 200 000 secuencias distintas de ARN mensajero son expresadas en el cerebro, lo que constituye unas 10-20 veces más que lo observado en el hígado o el riñón.

Con excepción de algunas pocas proteínas codificadas por el genoma mitocondrial, todas las especies de ARN mensajero en las neuronas tienen origen nuclear. Las neuronas sintetizan 3 clases de proteínas: 1) proteínas que se sintetizan en el citoplasma y permanecen en éste; 2) proteínas de síntesis citosólica, pero con destino final mitocondrial, nuclear o peroxisomal; 3) proteínas que se sintetizan en asociación con membranas y se distribuyen por medio de vesículas en distintas organelas.

Las proteínas citoplasmáticas o citosólicas constituyen la fracción más importante y comprenden: 1) elementos fibrilares del citoesqueleto (neurofilamentos, tubulina y actina, y proteínas asociadas, que en conjunto represen-

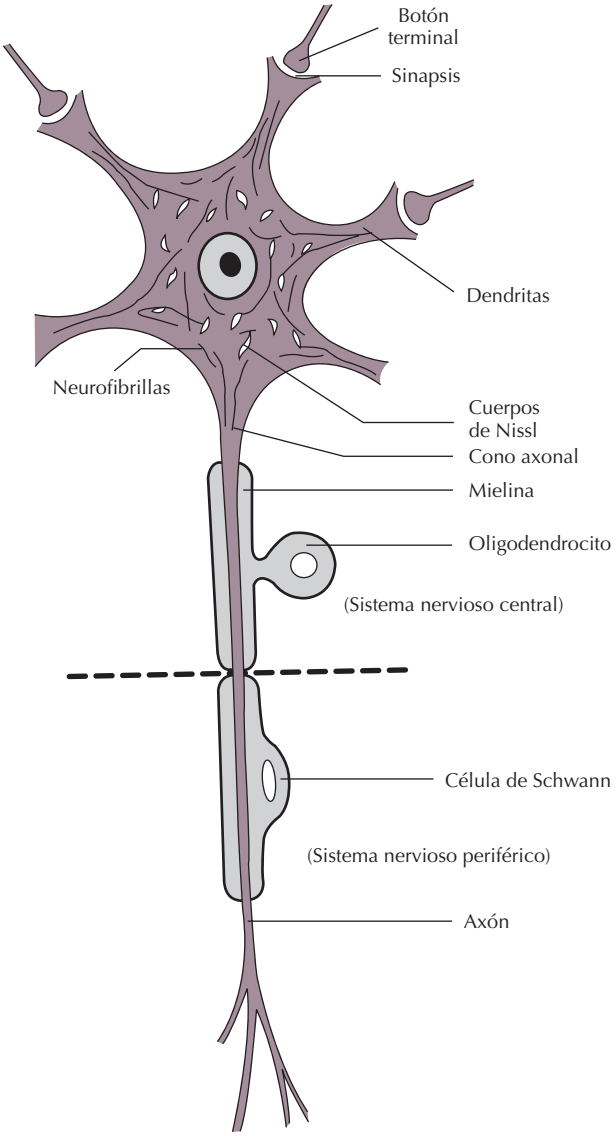


Figura 3.4. La célula de Schwann envuelve el axón periférico de una neurona sensorial primaria. La prolongación central de esa misma neurona sensorial está envuelta por un oligodendrocito.

tan un 20% de las proteínas neuronales); 2) enzimas del metabolismo intermedio. Son proteínas sintetizadas en los polisomas libres y producidas en su forma final, con muy poco procesado posterior; 3) las proteínas con destino mitocondrial, nuclear o peroxisomal también se sintetizan en polisomas libres, con inserción posterior en el sitio de destino, llamada transferencia post-traduccional.

Las proteínas de membrana y secretorias resultan de la acción de ARN mensajeros que forman polisomas asociados al retículo endoplásmico rugoso. La sustancia de Nissl basófila, típica de las neuronas, es el resultado de la tinción de este ARN mensajero. La cadena peptídica comienza a sintetizarse por el extremo N-terminal, y existe una secuencia llamada péptido señal, relativamente hidrofóbica, que no permanece en la proteína madura. El péptido señal tiene varias funciones. Por un lado, permite al polisoma unirse a la superficie citoplasmática de la membrana del retículo endoplásmico. Asimismo, detiene la traducción del ARN mensajero. Finalmente, se libera el péptido señal y la traducción comienza de nuevo.

Dependiendo del destino final de la proteína, el péptido naciente:

- Se incorpora a porciones de la membrana del retículo endoplásmico que luego se transferirán, previo pasaje por el aparato de Golgi, a la membrana celular (proteínas de membrana) o a distintas organelas, como la membrana nuclear, el aparato de Golgi, las vesículas secretorias, los endosomas, o el mismo retículo endoplásmico. Existen varias configuraciones de inserción de proteínas a membranas, según la atraviesen por uno o varios sitios de inserción (ejemplo de este último caso son las proteínas constitutivas de los canales iónicos).
- Se transloca a la luz de las cisternas del retículo (proteínas secretorias). En el caso de las proteínas secretorias, se produce durante este período un activo procesado del péptido original, que incluye ruptura de la proteína en fragmentos de menor peso molecular, glucosilación, sulfatación, etc. Estas modificaciones tienen lugar dentro de vesículas, que por transporte axoplásmico son transferidas hacia la membrana celular.

Puede así concluirse que las proteínas de membrana y las destinadas a la secreción son extensamente modificadas luego de su síntesis, a diferencia de lo que ocurre con las proteínas citosólicas. Los productos secretorios son sintetizados como parte de largas cadenas polipeptídicas, que sufren luego sucesivos procesos de hidrólisis proteolítica.

La producción de pequeñas moléculas a partir de precursores de alto peso molecular tiene diversas consecuencias. En ciertos casos, la orientación final de la proteína en la membrana depende de cómo se elimine la secuencia N-terminal. En otros casos, la hidrólisis asegura la desaparición de secuencias activas de influencia negativa para la función celular. La producción de grandes proteínas precursoras permite la amplificación y diversificación de péptidos secretados. Además de la hidrólisis, el procesamiento comprende la glucosilación mediante el agregado de cadenas de oligosacáridos o la conjugación con lípidos complejos.

Los mecanismos de transferencia de las vesículas desde el retículo endoplásmico al Golgi, y de allí a los sitios de inserción de membrana o de secreción, son complejos y no han sido totalmente elucidados. En todas las células, las proteínas de membrana y de secreción son transportadas a sus sitios finales por una de dos vías diferentes:

- En la vía constitutiva, las vesículas se mueven continuamente para renovar el plasmalema, llevando nuevos constituyentes y reciclando los viejos a tra-

vés de los endosomas. Luego de ser recuperados del plasmalema, los endosomas entran a los lisosomas para ser degradados, o son reciclados para reaparecer en la membrana plasmática.
- En la vía regulada, las vesículas secretorias o sinápticas se fusionan con la membrana celular sólo en el momento de la secreción, que es dependiente de Ca^{2+}.

Existen también otras vesículas que no son secretorias, y que se identifican como precursoras de los lisosomas debido al alto contenido de hidrolasa ácida que presentan. Una cuestión clave en la biología de las neuronas es comprender cómo los componentes celulares son dirigidos a distancia desde el núcleo celular a muy distintos sitios del árbol dendrítico o del axón.

Existen ARNm que se transfieren desde el núcleo neuronal a sitios sinápticos específicos para facilitar la síntesis local de proteínas. Ésta es la razón de que se encuentren polirribosomas en dendritas, inmediatamente por debajo de los sitios postsinápticos. Dos tipos de ARNm predominan en las dendritas, el correspondiente a la proteína citoesquelética MAP2 (*microtubule-associated protein*, véase más adelante), y el que codifica la síntesis de la subunidad alfa de la proteína quinasa dependiente de calmodulina. En menor proporción, se encuentran en las espinas dendríticas ARNm correspondientes a otros componentes del citoesqueleto. Los ARNm mencionados se transportan asociados a los componentes del citoesqueleto, por transporte axoplásmico lento.

Este fenómeno no es exclusivamente neuronal. Por ejemplo, en los oligodendrocitos y en las células de Schwann, la proteína básica de la mielina es sintetizada en los procesos celulares (donde se encuentran los ARNm correspondientes), mientras que los proteolípidos se sintetizan perinuclearmente.

TRANSPORTE AXOPLÁSMICO

Las neuronas son células secretorias. Como las células endocrinas, en las que los gránulos de secreción se ensamblan en el aparato de Golgi, las neuronas presentan vesículas de almacenamiento del transmisor (vesículas sinápticas), también formadas en el sistema neuronal de membranas internas.

A diferencia de las células glandulares, la extrema polarización de la neurona hace que en muchos casos la distancia entre el cuerpo celular y los terminales sinápticos sea considerable. El tráfico de sustancias entre el soma y los terminales o dendritas constituye el transporte axoplásmico (Fig. 3.5).

Existen 2 tipos de transporte axoplásmico:

- Anterógrado
- Retrógrado

Dentro del transporte axoplásmico anterógrado se distinguen los siguientes subgrupos:

- Rápido
- Lento

Esencialmente, todas las organelas celulares que contienen membranas se exportan desde el cuerpo celular por un proceso de transporte axoplásmico anterógrado rápido, de velocidad promedio 400 mm/día. Los principales componentes transportados por este proceso son las vesículas sinápticas y las mitocondrias.

Durante la exocitosis en los terminales neurales, las vesículas sinápticas se reciclan varias veces en el proceso de la neurotransmisión, y la membrana celular es renovada constantemente por nuevos componentes procedentes del soma neuronal. A fin de mantener un equilibrio entre los nuevos componentes de membrana que llegan y los que se reciclan en el terminal, estos últimos retornan en parte al cuerpo celular para su degradación o posterior reutilización. La velocidad de este transporte axoplásmico retrógrado es de unos 200 mm/día.

Además de la función de reciclado de vesículas y porciones de la membrana celular, el transporte axoplásmico retrógrado es utilizado para transferir al soma señales producidas en elementos celulares postsinápticos, como el factor de crecimiento neural. Este factor estimula el crecimiento de grupos neuronales durante el desarrollo embrionario del SNC, y tiene una posible aplicación en la recuperación del tejido neural adulto ante degeneraciones seniles o luego de la lesión. Pertenece a una familia más amplia de moléculas tróficas neurales, llamadas neurotrofinas, y actúa sobre receptores vinculados a tirosina quinasa. Las neurotrofinas de mayor importancia son el factor de crecimiento neural, la neurotrofina 3, la neurotrofina 4/5, y el factor neurotrófico cerebral. Todos se producen en la postsinapsis como consecuencia de la actividad neural, y son transportados por transporte axoplásmico retrógrado a las neuronas presinápticas. Es de interés que tanto la actividad eléctrica normal como las crisis convulsivas repetidas modifican la anatomía y excitabilidad de las redes neurales y la expresión de los genes que codifican la síntesis de neurotrofinas. Es probable que estos mecanismos sean de importancia en procesos normales (p. ej,, aprendizaje) y patológicos (epilepsia). Por transporte axoplásmico retrógrado penetran al SNC virus neurotrópicos como los agentes del herpes, de la rabia y de la poliomielitis, así como toxinas (toxina tetánica).

El transporte axoplásmico anterógrado lento presenta 2 componentes:

- velocidad de 0.5-3 mm/día
- velocidad de 4-6 mm/día

A través del transporte axoplásmico anterógrado lento viajan componentes citosólicos (elementos del citoesqueleto y proteínas solubles). El subtipo más lento comprende las proteínas que forman los neurofilamentos y las que constituyen los microtúbulos (tubulinas alfa y beta y proteínas asociadas, las MAP).

El subtipo más rápido involucra a la actina (que al polimerizarse da origen a los microfilamentos) y a la clatrina

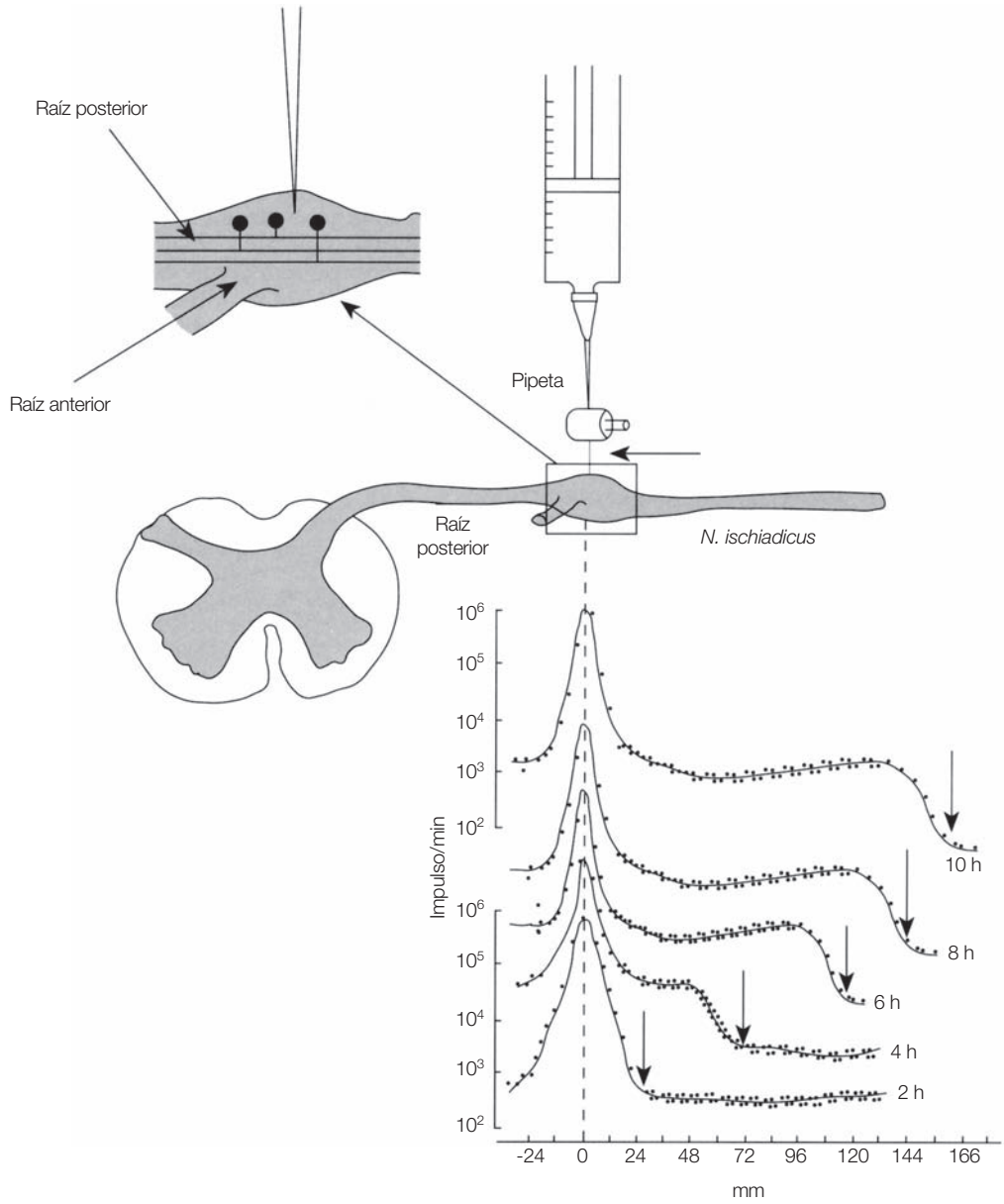


Figura 3.5. Experimento para demostrar el transporte axoplásmico en las fibras sensoriales del *N. ischiadicus* del gato. Leucina marcada con tritio se inyecta en el ganglio de la raíz dorsal y se mide luego tanto la radiactividad en el ganglio como en las fibras sensoriales 2, 4, 6, 8 y 10 horas después. En la abscisa se refleja la distancia entre los puntos de medida y el ganglio. En la ordenada se registra a escala logarítmica la radiactividad en impulsos por minuto. La "onda" de radiactividad se mueve a lo largo del *N. ischiadicus* con una velocidad de 410 mm/día.

(proteína que recubre vesículas en reciclado en el extremo secretorio); la calmodulina también se desplaza en este componente. Como puede apreciarse, los 3 componentes principales del citoesqueleto: microtúbulos, neurofilamentos y microfilamentos son transportados a través del axón y dendritas por transporte axoplásmico anterógrado lento.

La forma de estudio de los distintos tipos de transporte axoplásmico consiste en la inyección de precursores radiactivos (p. ej., aminoácidos) en las cercanías del soma neuronal, y el seguimiento de las macromoléculas marcadas a lo largo del axón, en distintos momentos luego de la inyección. Mediante este procedimiento se ha establecido que el transporte axoplásmico anterógrado rápido: a) es dependiente de la fosforilación oxidativa; b) no es modificado por inhibidores de la síntesis de proteínas (una vez que el aminoácido radiactivo se ha incorporado); c) se observa aun en axones desconectados del soma. Este transporte rápido está basado en los microtúbulos, que proveen una "vía" estacionaria sobre la cual se mueven las organelas en forma saltatoria.

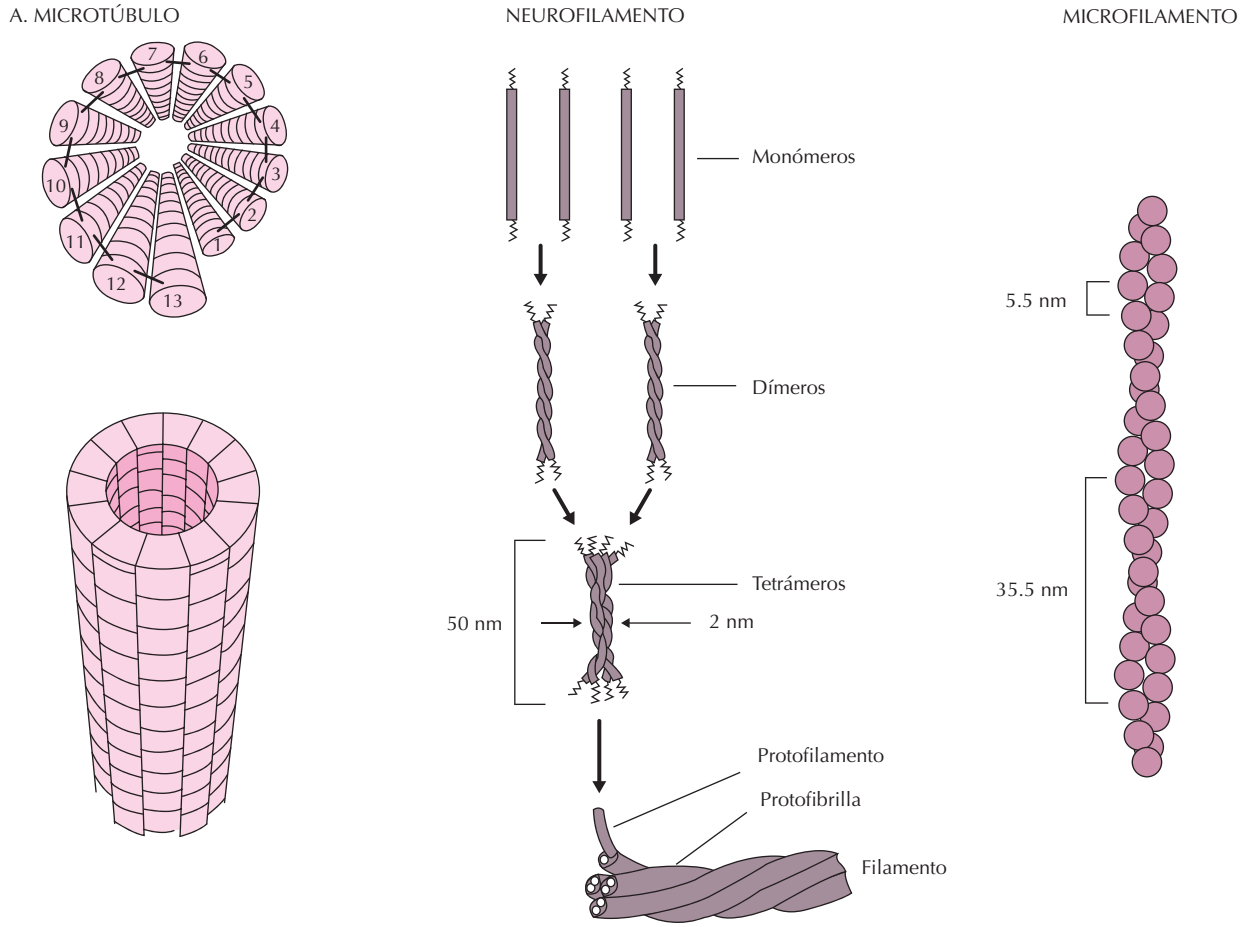


Figura 3.6. Los componentes del citoesqueleto, con su estructura molecular.

El transporte axoplásmico anterógrado rápido depende de uno o más de los filamentos que constituyen el citoesqueleto, es decir, la actina, la miosina y los microtúbulos. Los microtúbulos proveen un "riel" sobre el cual se mueven las partículas, y la translocación, que es dependiente de energía, tendría lugar por deslizamiento de filamentos de actina y miosina, en forma semejante al proceso de contracción muscular.

Como hemos mencionado, los microtúbulos se componen de tubulina y proteínas asociadas (MAP). Una de estas proteínas, la quinesina, de actividad ATPasa, está directamente vinculada con el transporte axoplásmico anterógrado rápido, produciendo, en presencia de ATP, la fuerza necesaria para el desplazamiento de las organelas. Otra proteína de características semejantes, la dineína, es la responsable del transporte axoplásmico retrógrado. Los elementos fibrilares del citoesqueleto neuronal se mueven por transporte axoplásmico lento. Estas proteínas determinan la forma neuronal; presentan cambios de importancia en el envejecimiento normal y patológico (enfermedad de Alzheimer).

PROTEÍNAS FIBRILARES DEL CITOESQUELETO NEURONAL

Son tres los principales elementos fibrilares del citoesqueleto axonal:

- microtúbulos
- neurofilamentos
- microfilamentos (Fig. 3.6)

En cada caso se presentan también proteínas asociadas.

Los microtúbulos, compuestos por 13 protofilamentos de tubulina alfa y beta, tienen un diámetro de unos 25 nm, y están orientados longitudinalmente. Son de importancia para definir la direccionalidad del transporte axoplásmico anterógrado rápido y del retrógrado. Su longitud máxima en las dendritas o en el axón es de unos 0.1 mm, no recorren toda la extensión intracelular, y no se continúan con microtúbulos del cuerpo celular. Diversas proteínas asociadas (MAP-1, MAP-2, tau) regulan la estabilidad de los microtúbulos y promueven su polimerización.

Los neurofilamentos, de 10 nm de diámetro, son los elementos fibrilares más abundantes en los axones (10:1 en relación a los microtúbulos), y constituyen la base del citoesqueleto. Se denominan neurofibrillas a los haces de neurofilamentos visibles al microscopio óptico. Pertenecen, junto a los llamados "filamentos intermedios" de otros tipos celulares, a la familia de proteínas de las citoqueratinas, que además comprende a la proteína fibrilar glial, a la desmina y a la queratina. Están totalmente polimerizados en condiciones fisiológicas. En la enfermedad de Alzheimer degeneran en forma característica (los llamados *tangles* u ovillos de neurofilamentos). Una MAP (tau), anormalmente fosforilada, es responsable de este fenómeno.

Los microfilamentos, de 3-5 nm de diámetro, son polímeros de actina en doble hélice. Su constitución es semejante a la de la actina de otros grupos celulares. En muchos casos, los microfilamentos se fijan a la membrana celular a través de proteínas asociadas como la espectrina neuronal (o fodrina), la anquirina, la vinculina y la talina. La mayoría de la actina neuronal está asociada a la membrana celular; en las dendritas corticales se la encuentra principalmente en las espinas dendríticas, sitio de máxima abundancia de sinapsis.

Los microfilamentos pueden también interaccionar con proteínas de la matriz extracelular, como la laminina o la fibronectina, asociándose con proteínas que atraviesan la membrana, las integrinas. Estas proteínas de superficie facilitan la adhesión y reconocimiento celular y se unen a diversos componentes de la matriz extracelular, como la fibronectina, el colágeno o la laminina. Las integrinas son consideradas receptores para señales de la matriz extracelular que afectan a la función celular. Su vía de segundo mensajero es la activación de la tirosina quinasa.

Los distintos componentes fibrilares del citoesqueleto, en su conjunto, se hallan en estado dinámico, alargándose o acortándose en forma continua. Por ejemplo, un 50% de la actina presente está en forma despolimerizada, y su polimerización se regula momento a momento por complejos mecanismos intracelulares, aún no elucidados.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson CM, Nedergaard M. Astrocyte-mediated control of cerebral microcirculation. *Trends Neurosci* 2003; 26:340-344.

Bennett MV, Contreras JE, Bukauskas FF *et al*. New roles for astrocytes: gap junction hemichannels have something to communicate. *Trends Neurosci* 2003; 26:610-617.

Campbell K, Gotz M. Radial glia. multi-purpose cells for vertebrate brain development. *Trends Neurosci* 2002; 25:235-238.

DA Silva JS, Dotti CG. Breaking the neuronal sphere: regulation of the actin cytoskeleton in neuritogenesis. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3:694-704.

Davidson BL, Breakefield XO. Viral vectors for gene delivery to the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:353-364.

Dent EW, Tang F, Kalil K. Axon guidance by growth cones and branches: common cytoskeletal and signaling mechanisms. *Neuroscientist* 2003; 9:343-353.

Gao FB, Bogert BA. Genetic control of dendritic morphogenesis in Drosophila. *Trends Neurosci* 2003; 26:262-268.

Garner CC, Zhai RG, Gundelfinger ED *et al*. Molecular mechanisms of CNS synaptogenesis. *Trends Neurosci* 2002;25:243-251.

Goldman S. Glia as neural progenitor cells. *Trends Neurosci* 2003; 26:590-596.

Gotz M. Glial cells generate neurons--master control within CNS regions: developmental perspectives on neural stem cells. *Neuroscientist* 2003; 9:379-397.

Harder DR, Zhang C, Gebremedhin D. Astrocytes function in matching blood flow to metabolic activity. *News Physiol Sci* 2002; 17:27-31.

Lee VM, Giasson BI, Trojanowski JQ. More than just two peas in a pod: common amyloidogenic properties of tau and alpha-synuclein in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 2004; 27:129-134.

Nedergaard M, Ransom B, Goldman SA. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends Neurosci* 2003; 26:523-530.

Newman EA. New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission. *Trends Neurosci* 2003; 26:536-542.

Pellerin L, Magistretti PJ. Neuroenergetics: calling upon astrocytes to satisfy hungry neurons. *Neuroscientist* 2004; 10:53-62.

Poliak S, Peles E. The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:968-980.

Rakic P. Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3:65-71.

Rusakov DA, Lehre KP. Perisynaptic asymmetry of glia: new insights into glutamate signalling. *Trends Neurosci* 2002; 25:492-494.

Slezak M, Pfrieger FW. New roles for astrocytes: regulation of CNS synaptogenesis. *Trends Neurosci* 2003; 26:531-535.

Soto C. Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:49-60.

Waagepetersen HS, Sonnewald U, Schousboe A. Compartimentation of glutamine, glutamate, and GABA metabolism in neurons and astrocytes: functional implications. *Neuroscientist* 2003; 9:398-403.

Yuste R, Bonhoeffer T. Genesis of dendritic spines: insights from ultrastructural and imaging studies. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:24-34.

Parte II

Neurofisiología I

CAPÍTULO 4

Transmisión sináptica.

CAPÍTULO 5

Sistema sensorial (Sensibilidad somática y visceral).

CAPÍTULO 6

Sistema motor I. Médula espinal. Tono muscular.
Control de la postura y del equilibrio. Generación del movimiento.

CAPÍTULO 7

Sistema motor II. Cerebelo y ganglios de la base.

CAPÍTULO 8

Sistema nervioso autónomo.

CAPÍTULO 9

Fisiología de la vigilia y el sueño.

CAPÍTULO 10

Sistema límbico.

CAPÍTULO 11

Funciones cognitivas.

Capítulo 4

Transmisión sináptica

Carlo Caputo y Erica H. Jaffe

- Introducción
- Transmisión sináptica
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

En el sistema nervioso central humano existen por los menos cien mil millones (10^{11}) de neuronas que se comunican entre sí. Por lo tanto, es clara la importancia de entender los mecanismos que permiten esta comunicación.

Hacia finales del siglo XIX, cuando el desarrollo de la microscopia óptica y de técnicas histológicas permitió el estudio microscópico de la anatomía del sistema nervioso, surgieron dos hipótesis contrapuestas sobre esta estructura, que generaron una controversia que en sus diferentes facetas se prolongó durante más de medio siglo. Así, había la teoría reticular, según la cual el sistema nervioso está formado por una complicada estructura en forma de malla, dentro de la cual las neuronas constituyen los nudos, y las fibras nerviosas que de ellas derivan se anastomosan formando una malla en la cual los terminales neuronales y dendríticos se unen entre sí sin discontinuidad. De esta manera, todo el sistema nervioso forma un sincitio continuo sin interrupciones ni barreras. De la otra parte estaba la teoría neuronal, según la cual cada unidad funcional del sistema es una célula o "neurona" sin continuidad anatómica directa con otras neuronas, con las cuales, sin embargo, podía estar funcionalmente relacionada. Cada una de estas teorías estaba asociada a un mecanismo específico mediante el cual se podía lograr la comunicación entre cada una de las neuronas y varias otras. Así pues, la primera teoría necesitaba de un mecanismo de transmisión eléctrica, mientras que la segunda postulaba un mecanismo de transmisión química.

Con el tiempo, diferentes autores obtuvieron suficientes pruebas de anatomía microscópica compatibles con los postulados de la teoría neuronal, gracias al desarrollo de técnicas histológicas de tinción selectiva. En particular, los trabajos de Ramón y Cajal permitieron dilucidar la estructura del sistema nervioso con detalles asombrosos, limitados sólo por el poder de resolución de la microscopia óptica. Por lo que concierne a la comunicación entre neuronas, Cajal demostró claramente la presencia de botones sinápticos, a través de los cuales se suponía que podían establecerse contactos funcionales entre ellas, pudiéndose así transmitir la acción de una neurona a otra a través de un mecanismo no bien especificado para aquella época, y que ahora se reconoce como el mecanismo de transmisión sináptica (ya que el sitio anatómico de unión entre neuronas contiguas había sido denominado sinapsis por Sherrington).

Estudiando la degeneración de fibras nerviosas producida por sección transversal, Ramón y Cajal también demostró que la degeneración terminaba abruptamente al final de las fibras seccionadas y no continuaba en las fibras nerviosas adyacentes. A pesar de las claras implicaciones de estos resultados experimentales que demostraban la falta de continuidad entre neuronas contiguas, la teoría reticular continuó teniendo partidarios hasta quedar finalmente descartada por las pruebas obtenidas mediante microscopia electrónica.

Sin embargo, existían ciertas bases fisiológicas para los dos mecanismos de comunicación neuronal, la eléctrica y la química, por lo cual, aun cuando la teoría reticular fue abandonada, quedó una fuerte resistencia a aceptar que hubiese un mecanismo de transmisión no puramente eléctrico, sino basado en la acción química de un agente transmisor.

Las razones de esto estriban en la demostración por numerosos autores (Sherrington, Eccles, Lorente de No, Lapique) de que las propiedades de excitabilidad de las neuronas centrales eran bastante similares a las propiedades de excitabilidad de los nervios periféricos. Así pues, ciertas propiedades específicas para sinapsis podían ser explicadas aproximadamente en términos de propiedades eléctricas solamente. De hecho, cuando ya el mecanismo de transmisión química había sido firmemente establecido, se demostró la existencia de la transmisión eléctrica en varias preparaciones, entre ellas el sistema nervioso central de mamíferos.

La primera prueba a favor de la transmisión sináptica de tipo químico puede verse en el trabajo de Dale, quien en 1914 demostró que la acetilcolina podía tener dos tipos de acciones: una muscarínica y otra nicotínica. Específicamente, Dale encontró que los efectos periféricos de la acetilcolina sobre el músculo liso, músculo cardíaco y las células glandulares eran de tipo muscarínico y sensibles a la atropina, mientras que los efectos de la acetilcolina sobre los ganglios simpáticos y parasimpáticos y sobre las células de la médula adrenal eran de tipo nicotínico, y podían ser eliminados por altas dosis de nicotina. En el mismo trabajo, Dale predijo la presencia de la acetilcolinesterasa en la sangre debido a la extraordinaria evanescencia de los efectos de la acetilcolina cuando ésta era inyectada por vía intravenosa. Posteriormente, los trabajos de Loewi demostraron que después de estimular un corazón de rana a través del nervio vago, aparecía en el líquido de perfusión una sustancia, *vagus stoffe*, luego identificada como acetilcolina, que aplicada a un segundo corazón producía el mismo efecto que la estimulación vagal. Finalmente, el trabajo de Feldberg en el laboratorio de Dale aclaró también el papel de la acetilcolina no sólo en la transmisión ganglionar y neuromuscular, sino también como neurotransmisor en diferentes tejidos, desde la médula suprarrenal a las glándulas salivales y hasta en el sistema nervioso central.

A pesar de estas claras pruebas en su favor, la idea de la transmisión química entre los terminales de los nervios simpáticos y parasimpáticos y el músculo liso y cardíaco y las células glandulares no fue universalmente aceptada hasta mucho tiempo después y, cuando finalmente fue aceptada para el sistema nervioso periférico, se mantuvieron fuertes reservas durante mucho tiempo todavía con respecto a la posibilidad de que este mecanismo de transmisión pudiera ocurrir también a nivel del sistema nervioso central.

Con el desarrollo de las técnicas de microscopia electrónica se pudo obtener información detallada sobre las estructuras tanto presinápticas como postsinápticas, lo cual, junto con los datos obtenidos mediante diferentes técnicas electrofisiológicas, ha permitido aclarar los mecanismos fisiológicos de la transmisión sináptica. Los meca-

nismos moleculares de este fenómeno son objeto de investigaciones en curso en diferentes laboratorios.

TRANSMISIÓN SINÁPTICA

La gran cantidad de interconexiones existentes entre las neuronas del sistema nervioso ha obligado al uso de modelos más simples para el estudio de los mecanismos de transmisión sináptica. Entre ellos destacan la unión neuromuscular de la rana, las motoneuronas de la médula espinal y las neuronas de los ganglios simpáticos de mamíferos, y la sinapsis gigante del calamar. Estas preparaciones han permitido el registro de fenómenos postsinápticos, y también presinápticos en algunos casos, primero con electrodos extracelulares, y luego con microelectrodos intracelulares. Con el desarrollo de nueva técnicas experimentales, como por ejemplo la técnica de control de potencial (*voltage clamp*) con microelectrodos y la técnica de *patch clamp*, se han registrado las corrientes iónicas asociadas a los potenciales sinápticos. La aplicación de técnicas microamperométricas ha permitido la detección de corrientes de óxido-reducción de algunos neurotransmisores. Con estos modelos y estas técnicas ha sido posible confirmar la naturaleza química del mecanismo de transmisión en numerosas sinapsis. Sin embargo, también se ha demostrado la presencia de sinapsis eléctricas en muchos organismos.

Sinapsis químicas

La unión neuromuscular es una sinapsis de tipo químico de gran importancia histórica, ya que la particular disposición de los terminales nerviosos sobre la fibra muscular y el gran tamaño de ésta han facilitado el registro de eventos postsinápticos unitarios, primero con electrodos extracelulares y luego con microelectrodos intracelulares (Fig. 4.1). En esta sinapsis los axones pierden su capa de mielina, y se dividen en ramas terminales que se alojan en hendiduras superficiales sobre la fibra muscular. En el terminal presináptico a nivel de estas hendiduras la membrana del axón presenta regiones electrodensas, y asociados con estas zonas se encuentran grupos de vesículas, que contienen exclusivamente acetilcolina como transmisor. La hendidura sináptica que separa la membrana presináptica de la postsináptica tiene un ancho de aproximadamente 30 nm, y dentro de ella se encuentra una lámina basal que corre paralelamente a la superficie de la fibra muscular. En ésta se encuentran, espaciados regularmente, surcos postsinápticos que penetran desde la hendidura sináptica hacia el interior de la fibra. Ésta es una característica específica de la unión neuromuscular, cuya región de especialización postsináptica se denomina placa motora (Fig. 4.2). Las características anatómicas de la unión neuromuscular permiten su fácil localización, bajo microscopio, en las fibras superficiales de diferentes músculos, lo cual ha facilitado su estudio no sólo mediante técnicas electrofisiológicas sino también histoquímicas. Por ejemplo, por medio de estas últimas fue posible establecer la localización de la enzima acetilcolinesterasa a nivel de la placa motora y el hecho de que ésta no se ve afectada por la degeneración del terminal nervioso.

En las sinapsis neuronales, los terminales nerviosos presinápticos presentan un ensanchamiento denominado botón sináptico, cuya membrana está separada de la membrana postsináptica por la hendidura sináptica, de aproximadamente 30 a 50 nm de ancho (Fig. 4.3). En la zona de unión, la membrana de los botones presenta regiones electrodensas a las cuales están asociados grupos de vesículas. Los botones sinápticos pueden hacer contacto con cuerpos neuronales, axones y dendritas, en estas últimas especialmente a nivel de las espinas dendríticas. Confirmando las observaciones de Ramón y Cajal, trabajos recientes han demostrado la presencia de centenares de botones sinápticos que pueden hacer sinapsis con una sola neurona (Fig. 4.4).

A pesar de las diferencias estructurales y funcionales que puedan existir entre los diferentes tipos de sinapsis, todas ellas tienen dos características comunes: la presencia de vesículas en la cercanía de la membrana presináptica y receptores específicos para diferentes neurotransmisores a nivel de las membranas postsinápticas (véase Fig. 4.3).

Potenciales de la placa motora

La disposición de los terminales nerviosos en la placa motora ha permitido el registro eléctrico de los eventos postsinápticos evocados en la fibra muscular, en la región de la placa motora, por la estimulación del nervio motor correspondiente. Utilizando electrodos extracelulares había sido posible registrar por primera vez la despolarización inducida por la acetilcolina cuando ésta era aplicada localmente (Fig. 4.5). Luego fue posible registrar con un microelectrodo intracelular la despolarización, potencial de placa terminal (*end plate potential*, EPP), inducida por la acetilcolina liberada de los terminales nerviosos como consecuencia de la estimulación del nervio motor. La amplitud de los EPP es mayor cuando se registra en la cercanía inmediata del terminal nervioso y disminuye con la distancia de acuerdo con las propiedades pasivas de cable de la fibra muscular, las cuales determinan que una señal eléctrica pueda propagarse por distancias reducidas a lo largo de una fibra (muscular o nerviosa) en ausencia de los cambios de conductancias iónicas regenerativos que ocurren durante la conducción de un potencial de acción. Normalmente un EPP es suficiente para iniciar un potencial de acción que se propaga a lo largo de las fibras musculares. Para facilitar el estudio de sus características, es necesario disminuir experimentalmente la amplitud del EPP a valores por debajo del umbral para la generación de un potencial de acción, que además de enmascarar al EPP, llevaría a la contracción de la fibra muscular. Para ello se utiliza el curare, el cual dependiendo de su concentración permite registrar EPP subumbrales cuya magnitud parece variar como múltiplo de un valor unitario, como puede verse en la Figura 4.5.

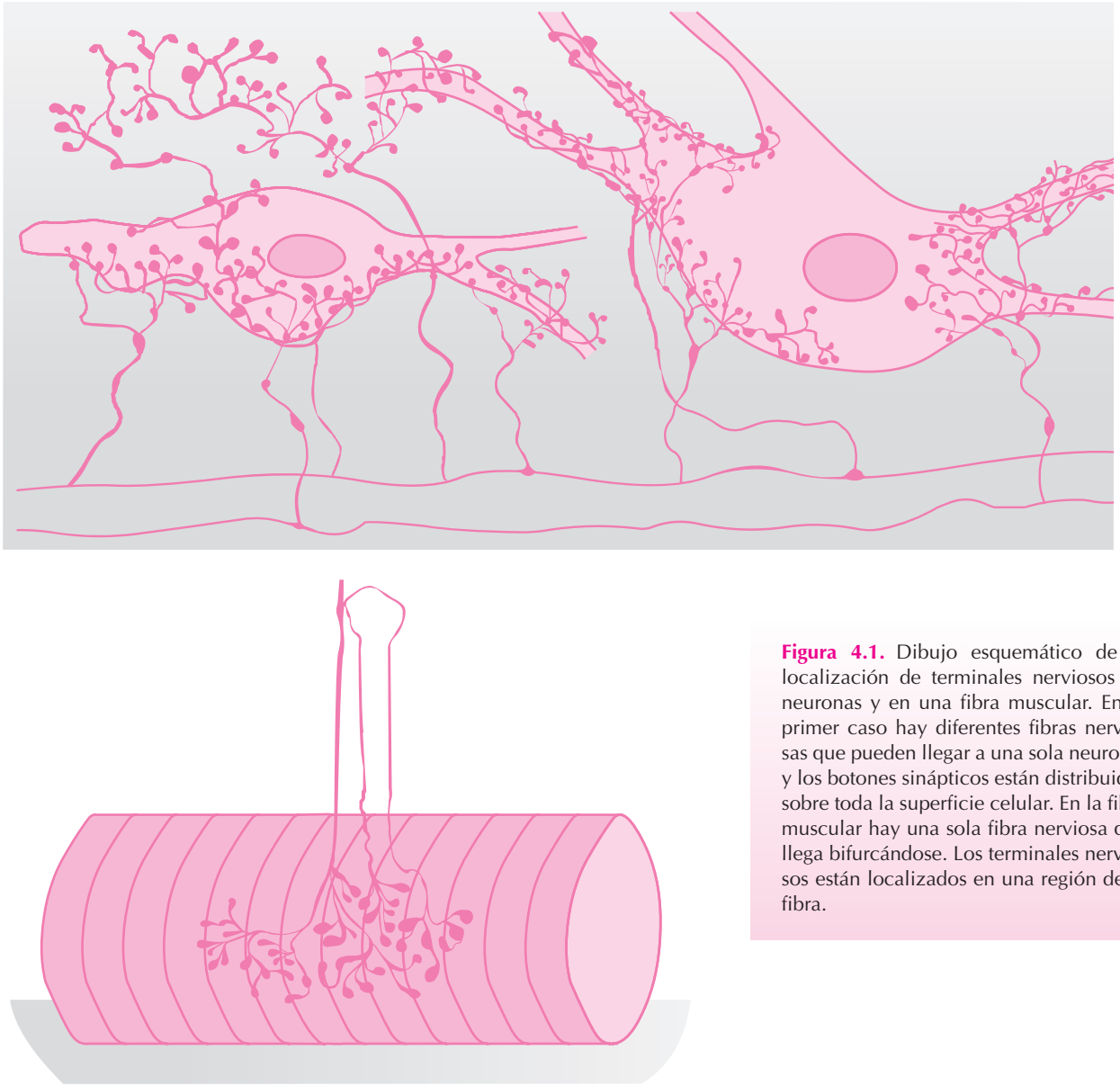


Figura 4.1. Dibujo esquemático de la localización de terminales nerviosos en neuronas y en una fibra muscular. En el primer caso hay diferentes fibras nerviosas que pueden llegar a una sola neurona, y los botones sinápticos están distribuidos sobre toda la superficie celular. En la fibra muscular hay una sola fibra nerviosa que llega bifurcándose. Los terminales nerviosos están localizados en una región de la fibra.

Se han registrado potenciales análogos a los potenciales de placa mediante la aplicación iontoforética de acetilcolina exógena en la región de la placa motora. Además de permitir la identificación de la acetilcolina como el transmisor fisiológico en esta sinapsis, estos experimentos han servido también para obtener la localización y distribución de los receptores de acetilcolina en la región postsináptica, ya que una característica específica de la región de la placa motora es su sensibilidad a la acetilcolina, lo cual se debe a la presencia en esta región de receptores de esta sustancia. Estos experimentos también han permitido calcular con cierta aproximación la cantidad de acetilcolina que se libera del terminal nervioso en condiciones fisiológicas en repuesta a la estimulación del nervio motor, determinando la cantidad de neurotransmisor exógeno, en este caso acetilcolina, necesario para obtener respuestas postsinápticas similares. Es importante destacar que también estas respuestas a la acetilcolina exógena se reducen o desaparecen por efecto del curare, dependiendo de su concentración.

La propagación del potencial de acción en los terminales nerviosos causa, después de un breve período, la aparición de los EPP en la región postsináptica. Sin embargo, la presencia de este retraso sináptico podría ser atribuida a diferentes causas, como por ejemplo a la baja velocidad de conducción del potencial de acción en los terminales nerviosos, a un retraso en la liberación o difusión del transmisor o al tiempo de difusión en el espacio sináptico. Katz y Miledi (1965) determinaron el retraso sináptico, definido como el intervalo de tiempo entre el pico negativo de la señal presináptica, que corresponde al momento de la máxima corriente hacia dentro en la membrana del axón, y

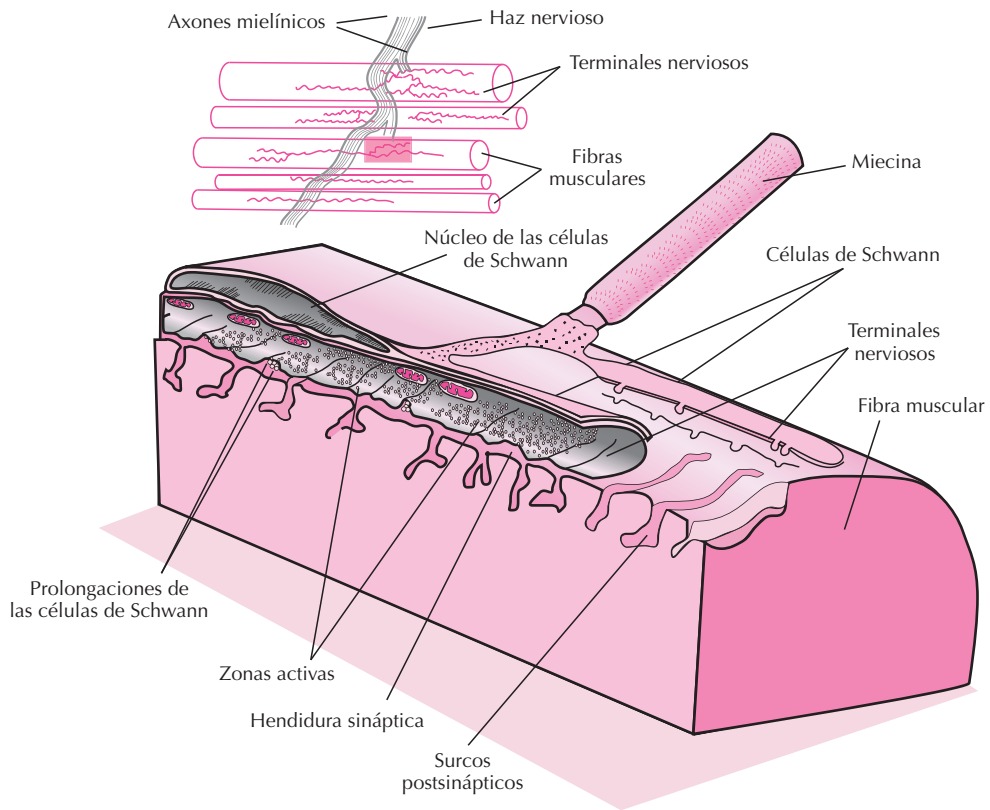


Figura 4.2. Dibujo esquemático de una unión neuromuscular. De Nicholls; 2001.

el comienzo del potencial de placa registrado focalmente con un microelectrodo externo situado en punto activo, con una extensión de 20 μm, en la unión neuromuscular, como se muestra en los registros y el diagrama de la Figura 4.6. El valor mínimo del retraso sináptico obtenido de esta manera a 20° C fue de 0.5 ms, mientras que el valor modal del retraso fue de 0.75 ms, pudiéndose concluir que el tiempo necesario para la liberación del transmisor después de la llegada del impulso nervios era el factor más importante en el retraso sináptico. El retraso sináptico varía ampliamente en diferentes tipos de sinapsis.

Corrientes sinápticas

La respuesta postsináptica a la liberación fisiológica o a la aplicación experimental de acetilcolina fue interpretada desde el principio en términos de cambios en la permeabilidad de la membrana postsináptica a uno o más iones. Experimentos realizados con isótopos radioactivos habían permitido establecer que ocurrían cambios en la permeabilidad de los cationes sodio y potasio, pero no en la del cloro.

Los detalles de estos cambios de permeabilidad, tales como el curso temporal y la dependencia del voltaje, pudieron ser obtenidos gracias a la técnica de control de potencial con dos microelectrodos, empleada en la preparación neuromuscular por primera vez por Takeuchi y Takeuchi (1960). En este tipo de experimentos el potencial de membrana, medido con un microelectrodo, podía ser mantenido a valores determinados por el experimentador pasando la corriente necesaria para tal fin con un segundo microelectrodo. En estas condiciones se podían determinar la magnitud y la dirección de las corrientes iónicas generadas por la estimulación del nervio motor y causadas por la liberación de la acetilcolina como función del potencial de membrana.

La Figura 4.7 muestra el diagrama experimental y los resultados obtenidos en un experimento de este tipo por Magleby y Stevens (1972). Se puede ver cómo la corriente cambia de dirección fluyendo hacia dentro a valores negativos de potencial y hacia fuera cuando éste es positivo. Como se ve en el gráfico, el cambio de dirección de la corriente ocurre a un valor de potencial de membrana cercano a cero, siendo éste el valor del potencial de reversión. El potencial de reversión para un ion determinado es el potencial en que no hay corriente transportada por este ion por encontrarse en equilibrio electroquímico.

Takeuchi y Takeuchi pudieron demostrar que al cambiar las concentraciones extracelulares de sodio y potasio por separado se observaban cambios en el potencial de reversión, pudiéndose concluir que la acetilcolina aumentaba la permeabilidad a esos iones de acuerdo con los resultados obtenidos con isótopos.

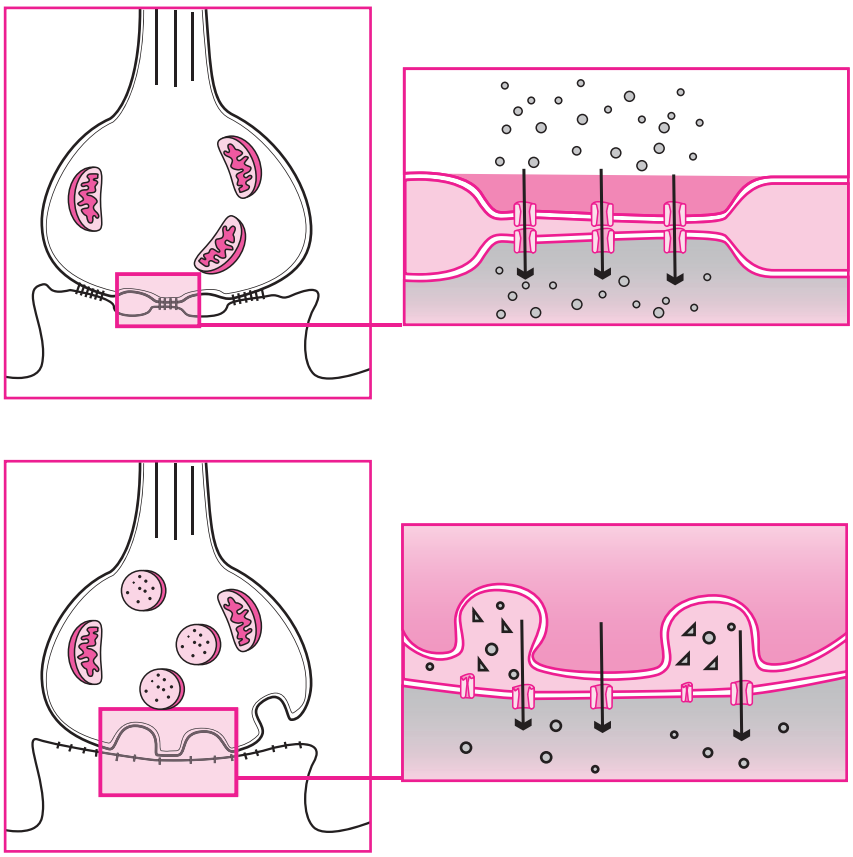


Figura 4.3. Dibujo esquemático de una sinapsis eléctrica (arriba) y una química (abajo). Nótese cómo los conexones permiten el paso directo de iones de la zona presináptica a la postsináptica. La sinapsis química se caracteriza por vesículas en el lado presináptico.

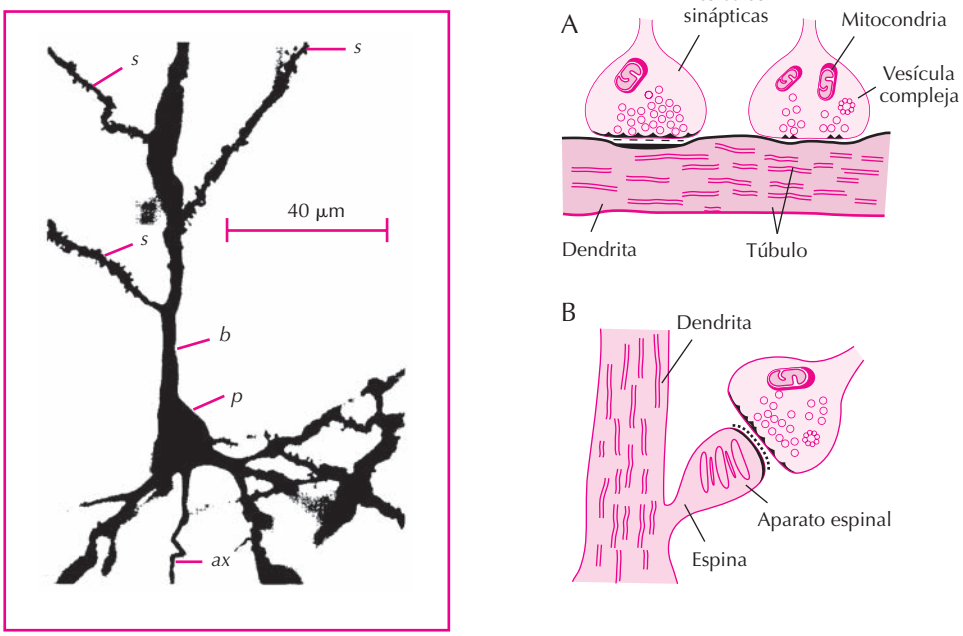


Figura 4.4. Sinapsis neuronales. En la izquierda se muestra una neurona (con tinción de Golgi), con espinas dendríticas. En la parte derecha se muestra un esquema de sinapsis en dendritas y en las espinas dendríticas (de Eccles, 1964).

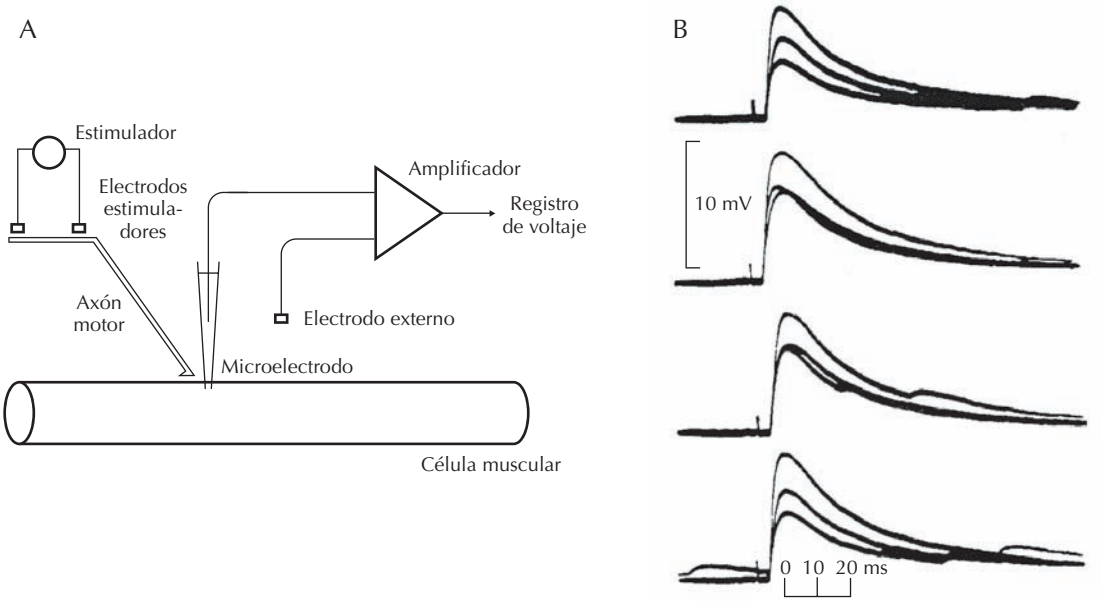


Figura 4.5. *A*. Esquema del sistema utilizado para la estimulación del nervio y el registro de potenciales intracelulares de fibras musculares. *B*. Registros de potenciales de placa motora evocados por estimulación del nervio en una preparación expuesta a curare para disminuir la amplitud de las respuestas. De esta manera se puede apreciar cómo los EPP aumentan de manera discreta. Original de Del Castillo y Katz. 1954. Tomado de Aidley, 1991.

Sin embargo, ninguno de estos iones tiene un potencial de reversión cercano a 0 mV. Para el caso de fibras musculares de anfibio, las concentraciones extracelulares e intracelulares de los principales iones son las siguientes:

	Interior	Exterior
K^+	140 mM	2.5 mM
Na^+	9.2 mM	120 mM
Cl^-	3.6 mM	120 mM
Ca^{2+}	100 nM	2 mM
A^-	1.52 mE	——

Puede verse cómo existen gradientes de concentración para cada uno de estos iones. Así, el potasio está 56 veces más concentrado dentro que fuera, mientras que el sodio y el cloro están 13 y 33 veces respectivamente más concentrados fuera que dentro. Las condiciones de electroneutralidad se cumplen por la presencia en el medio intracelular de cargas negativas A^- asociadas a ácidos orgánicos.

El Ca^{2+} presenta una condición particular, ya que si bien hay un gran cantidad de este catión dentro de las células, se encuentra casi completamente secuestrado en estructuras especializadas, siendo la concentración iónica dentro del mioplasma muy baja, del orden de los 100 nM, mientras que en el medio externo es de alrededor de 2 mM, habiendo un gradiente de concentración entre los dos lados de la membrana plasmática de aproximadamente 20 000.

Debido a la presencia de estos gradientes de concentración, es decir, gradientes químicos, y al hecho de que una sustancia difunde de una región de mayor concentración hacia una región de menor concentración, se esperaría un flujo de potasio hacia fuera y flujos de Na^+, Cl^-, y Ca^{2+} hacia dentro, si no hubiese fuerzas que se oponen a estos movimientos. Sin embargo, estas fuerzas existen y se deben a la resistencia que la membrana ofrece al paso de estas diferentes especies iónicas, y a la presencia de una diferencia de potencial eléctrico entre los dos lados de la membrana. Para las fibras musculares de rana el potencial de reposo medido en el medio intracelular tiene un valor de aproximadamente –95 mV, siendo el interior negativo con respecto al exterior.

A partir de las concentraciones iónicas intracelulares y extracelulares se pueden calcular los valores del potencial de equilibrio para cada ion utilizando la ecuación de Nernst para cada uno de los iones:

$$V_{K+} = RT/F \ln [K^+]_o/[K^+]_i = -101 \text{ mV}$$

$$V_{Cl^-} = RT/F \ln [Cl^-]_i/[Cl^-]_o = -88 \text{ mV}$$

$$V_{Na+} = RT/F \ln [Na^+]_o/[Na^+]_i = +64 \text{ mV}$$

$$V_{Ca2+} = RT/2F \ln [Ca^{2+}]_o/[Ca^{2+}]_i = +125 \text{ mV}$$

Estos valores representan los potenciales de membranas necesarios para contrarrestar la tendencia de cada uno de los iones a moverse de acuerdo con su gradiente químico. Se aprecia que los potenciales de equilibrio del potasio

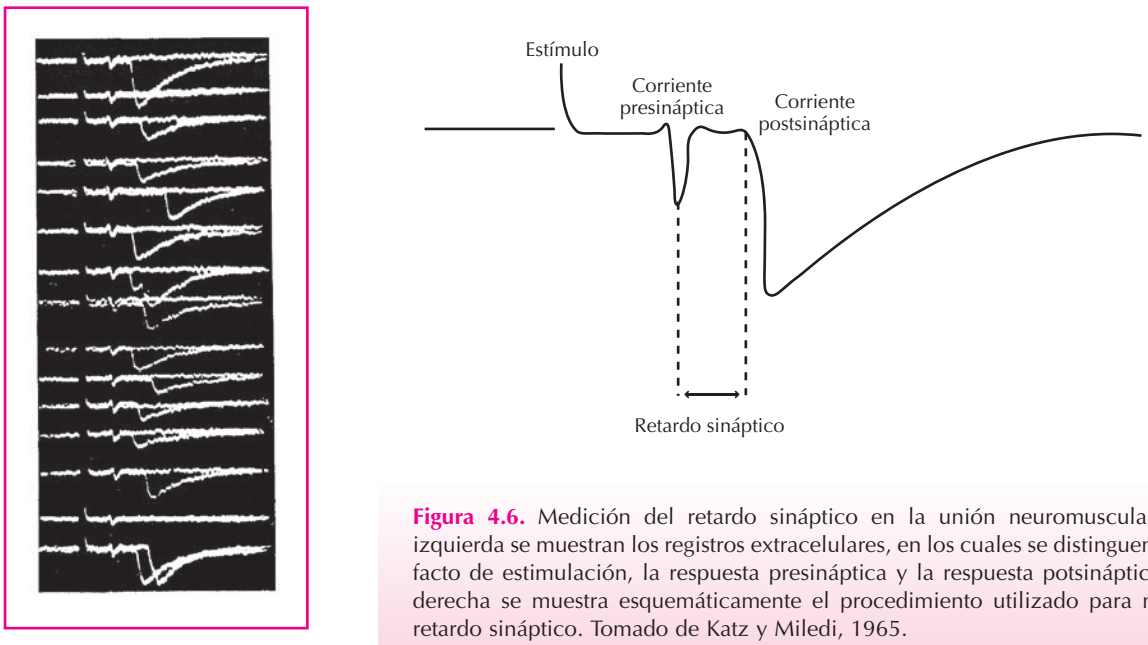


Figura 4.6. Medición del retardo sináptico en la unión neuromuscular. En la izquierda se muestran los registros extracelulares, en los cuales se distinguen el artefacto de estimulación, la respuesta presináptica y la respuesta potsináptica. En la derecha se muestra esquemáticamente el procedimiento utilizado para medir el retardo sináptico. Tomado de Katz y Miledi, 1965.

y del cloro están cercanos al valor del potencial de membrana, mientras que los del sodio y el calcio están muy lejos del equilibrio, existiendo un fuerte gradiente electroquímico que favorecería el influjo de estos cationes, si bien esto no se produce por la alta resistencia que la membrana ofrece a su paso.

Una manera de cuantificar los movimientos de estos iones a través de la membrana cuando ocurren cambios en el potencial de membrana es expresándolos en términos de corrientes iónicas e introduciendo el concepto de conductancia de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$I_K = g_K (V_M - V_K);\ I_Cl = g_Cl (V_M - V_Cl);\ I_{Na} = g_{Na} (V_M - V_{Na})$$

Debido a que las corrientes de Ca^{2+} son muy pequeñas con respecto a las otras, la expresión correspondiente a este ion puede ser omitida.

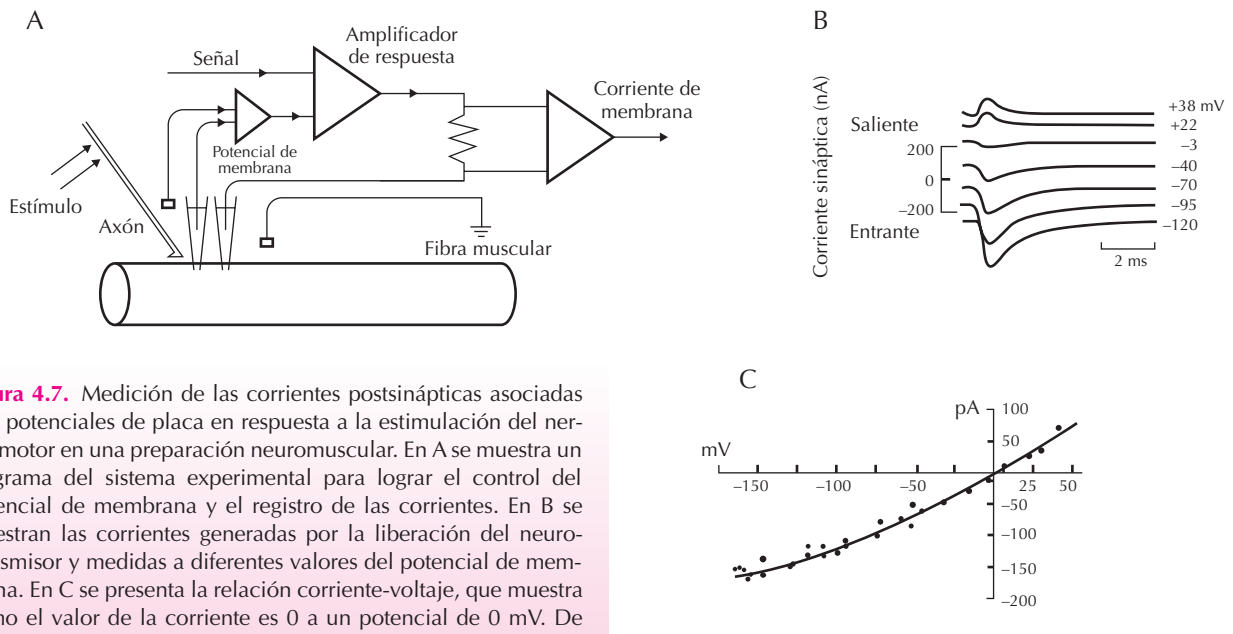


Figura 4.7. Medición de las corrientes postsinápticas asociadas con potenciales de placa en respuesta a la estimulación del nervio motor en una preparación neuromuscular. En A se muestra un diagrama del sistema experimental para lograr el control del potencial de membrana y el registro de las corrientes. En B se muestran las corrientes generadas por la liberación del neurotransmisor y medidas a diferentes valores del potencial de membrana. En C se presenta la relación corriente-voltaje, que muestra cómo el valor de la corriente es 0 a un potencial de 0 mV. De Nicholls, 2002 y Aidley, 1991.

En estas ecuaciones la conductancia g viene dada por la relación entre corriente y voltaje, lo cual según la ley de Ohm representa el inverso de la resistencia eléctrica de la membrana. En estos términos, el circuito de la Figura 4.8 representa un modelo eléctrico de la membrana de una célula excitable, en el cual las conductancias a los diferentes iones aparecen dispuestas en paralelo. Para el caso de las células excitables las conductancias son dependientes del voltaje. Para la zona de la placa motora pueden agregarse conductancias variables que dependen de la acción del neurotransmisor, como se muestra en el diagrama de la derecha, en el cual las conductancias de K^+, Cl^- y Na^+ han sido representadas por una sola conductancia g_m, mientras que la conductancia activada por el neurotransmisor viene representada por gs.

En una fibra muscular en condiciones de reposo los valores de gNa^+ y gCa^{2+} son muy pequeños, por lo que a pesar de que los gradientes electroquímicos favorecerían el movimiento de estos iones desde el exterior hacia el interior de la célula, este movimiento no ocurre. Para el caso de los iones Cl^- y K^+ la conductancia de reposo es relativamente alta, pero estos iones están en equilibrio electroquímico y, por lo tanto, también en este caso los movimientos de estos iones son bastantes pequeños. En presencia de acetilcolina la conductancia del receptor de acetilcolina aumenta tanto para el sodio como para el potasio. El potencial de reversión sináptico, denominado V_S, y la conductancia sináptica, denominada gS, pueden calcularse considerando que las dos especies iónicas transitan por conductancias separadas cuando en realidad pasan de manera independiente a través del mismo canal. Así, los cambios en las corrientes de Na^+ y K^+ que fluyen por acción de la acetilcolina pueden calcularse por separado de acuerdo con:

$$\Delta I_{Na} = \Delta gNa(V_M - V_{Na}); \quad \Delta I_K = \Delta gK(V_M - V_K)$$

En el potencial de reversión V_S, obtenido experimentalmente, el flujo de corriente es igual a cero. Es decir, la corriente de Na^+ hacia dentro es igual a la corriente de K^+ hacia fuera, de manera que:

$$\Delta I_{Na} = \Delta I_K \quad y$$
$$\Delta gNa(V_S - V_{Na}) = \Delta gK(V_S - V_K) \quad y$$
$$\Delta gNa/\Delta gK = (V_S - V_{Na}) / (V_S - V_K)$$

De donde:

$$V_S = \Delta gNaV_{Na} + = \Delta gKV_K/ (\Delta gNa + \Delta gK)$$

Es decir, el potencial de reversión observado experimentalmente es el promedio de los potenciales de equilibrio de las dos especies iónicas, ponderado con respecto a sus conductancias.

Por medio de esta relación se podían calcular los cambios en el potencial de reversión debidos a cambios en las concentraciones iónicas, siendo satisfactoria la coincidencia con los resultados obtenidos experimentalmente, dentro de un rango pequeño de concentraciones.

En el curso de los trabajos en que estudiaron los potenciales de placa motora, Katz y sus colegas Fatt y Del Castillo encontraron que a nivel de la placa en condiciones de reposo se podían registrar, primero en el medio extracelular y después con microelectrodos intracelulares, cambios muy pequeños de potencial, de alrededor de 1 mV, los cuales ocurrían espontáneamente y de manera estocástica. La amplitud de estos potenciales, denominados potenciales miniatura de placa, disminuía en presencia de curare y aumentaba, como lo hacía también su duración, en presencia de prostigmina (conocido inhibidor de la acetilcolinesterasa), lo que indica que se originaban por la liberación espontánea de los terminales nerviosos de una cierta cantidad de acetilcolina (Fig. 4.9).

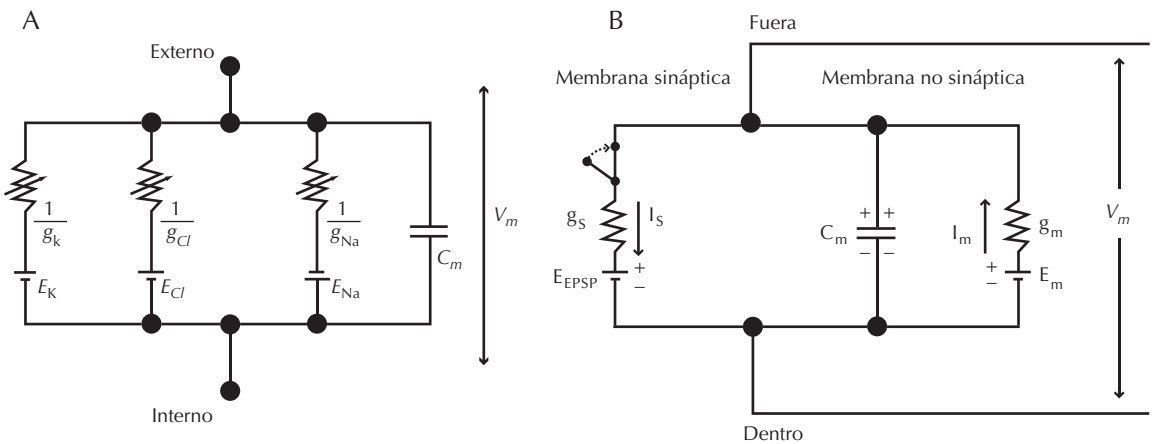


Figura 4.8. *A.* Circuito equivalente de una membrana excitable. En el circuito se representan las conductancias dependientes del voltaje de K, Cl y Na. *B.* Circuito equivalente de la membrana en la placa motora. En este circuito las conductancias dependientes del voltaje han sido representadas por una sola conductancia g_m. La conductancia gs representa la conductancia activada por la acetilcolina.

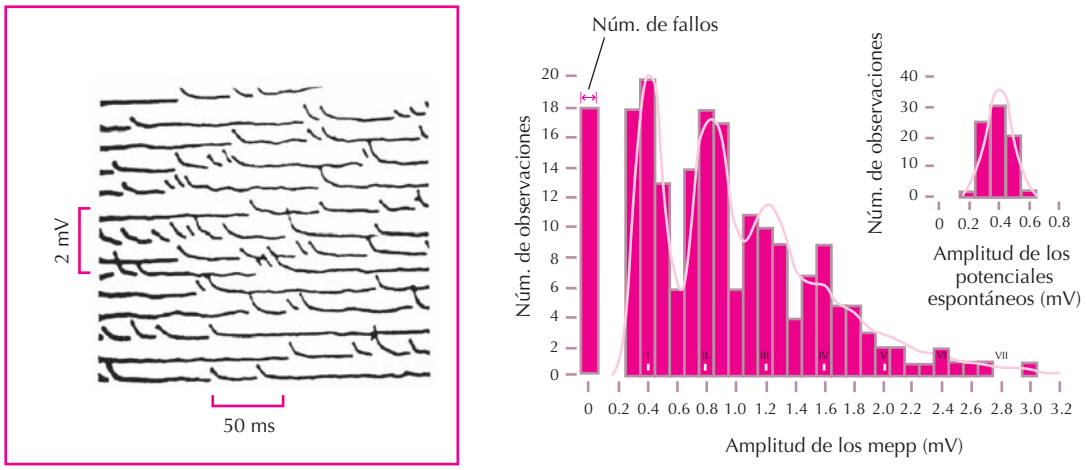


Figura 4.9. En el lado izquierdo se muestran potenciales miniatura espontáneos registrados intracelularmente en una placa motora. Se pueden distinguir varias amplitudes (Katz, 1969). La parte derecha muestra un histograma de la distribución de amplitudes de los potenciales excitatorios potsinápticos miniatura (mepp). En el histograma se distinguen valores definidos de 0.4, 0.8, 1.2 y 1.6 mV, indicando que el valor de 0.4 mV representa la respuesta a la unidad cuántica de liberación. Tomado de Katz, 1966. Original de Boyd y Martin.

Estos potenciales miniatura eran procesos discretos de tipo todo o nada, con amplitud y curso temporal bien definidos. En este respecto se diferenciaban de los potenciales artificialmente evocados por ionoforesis de acetilcolina, ya que la amplitud y curso temporal de estos últimos podía ser finamente modulada por la cantidad de acetilcolina aplicada. Este hecho, junto con la posibilidad de disminuir la amplitud de los mEPP con curare, indicaba que no se debían a la liberación de una o unas pocas moléculas de acetilcolina, sino al impacto con los receptores de una gran cantidad de moléculas de acetilcolina, liberadas de manera sincrónica, en un solo paquete. Cálculos aproximados realizados por Katz y Miledi sugerían que el número de moléculas de acetilcolina podía variar entre 100 y 100 000. Al mismo tiempo, la demostración por microscopia electrónica, por De Robertis y otros, de la presencia de pequeñas vesículas en los terminales presinápticos, y la determinación bioquímica de que contenían neurotransmisores, permitieron unificar los datos fisiológicos y estructurales en la hipótesis de que la vesículas justamente constituían el envoltorio de los paquetes de acetilcolina liberada. Conociendo el diámetro de las vesículas, Katz y Miledi pudieron calcular que dentro de ellas podían caber entre 1000 y 10 000 moléculas, siendo el número mayor menos plausible por consideraciones de efectos osmóticos.

Trabajos posteriores con *patch clamp* demostraron que la apertura de un solo receptor de acetilcolina causa una corriente que origina cambios de potencial de aproximadamente 1 μV, lo que indica que un potencial miniatura podría ser generado por la apertura de aproximadamente 1000 receptores de acetilcolina. Es decir, los paquetes de acetilcolina asociados con los potenciales miniatura podrían contener aproximadamente 2000 moléculas, ya que se necesitan dos moléculas de acetilcolina para abrir el canal.

Para elaborar una hipótesis cuantitativa que explicara la liberación del transmisor en respuesta a la llegada de un potencial de acción en el terminal nervioso, Katz y cols. supusieron que la acetilcolina se libera de los terminales nerviosos en paquetes discretos o "cuantos", y que un potencial de placa normal es la respuesta a la acción de cientos de "cuantos", mientras que un potencial miniatura representa el resultado del efecto de la liberación espontánea de un solo "cuanto". De acuerdo con esta hipótesis, la acetilcolina está entonces separada de sus receptores por una barrera constituida por dos membranas, la de la vesícula y la del terminal del axón, y tiene que ser liberada de manera que llegue al receptor a alta concentración y de manera sincronizada. Esto podría ocurrir a través de un mecanismo exocitótico por el cual la colisión de una vesícula con la membrana del axón lleva al colapso de las dos barreras. En condiciones de reposo, el gran número de vesículas presentes en el terminal permite numerosas colisiones, sólo alguna de las cuales resulta en eventos exocitóticos aislados, los cuales generan los potenciales miniatura. La llegada del potencial de acción al terminal nervioso no altera el tamaño de los paquetes, sino su frecuencia de liberación, pudiendo ésta cambiar por un factor de cien o más. Esto ocurriría porque el número de sitios activos en los cuales se puede producir el evento exocitótico aumenta, por lo cual la probabilidad estadística de los eventos exocitóticos también aumentaría, y por el mismo número de interacciones vesículas-membrana, una mayor fracción de colisiones se trasformaría en evento exocitótico.

Debido a esta amplificación, cada potencial de acción en el terminal presináptico genera un potencial de acción en la membrana postsináptica, ya que el gran número de "cuantos" de acetilcolina liberado garantiza una despolarización supraumbral en la membrana postsináptica.

Para poder estudiar la naturaleza estadística del fenómeno de liberación de paquetes de acetilcolina, se hizo necesario disminuir al máximo el número de eventos causados por la llegada de un potencial de acción al terminal nervioso para poder contarlos individualmente. Disminuyendo la concentración de calcio extracelular y subiendo la de magnesio, ya que estos dos cationes tienen efectos antagónicos sobre la liberación de acetilcolina, Del Castillo y Katz pudieron medir adecuadamente la respuesta postsináptica. En un experimento clásico Boyd y Martin repitieron este experimento, midiendo a nivel de una sola placa motora, primero una serie de 78 potenciales miniatura espontáneos, cuya amplitud promedio fue de 0.4 mV con una muy pequeña dispersión de valores, y luego una serie de 178 respuestas, cada una de ellas evocada a intervalos de varios segundos, por un solo potencial de acción.

La amplitud promedio de las respuestas evocadas fue de 0.933 mV, con una variabilidad muy grande, como se muestra en el histograma de la Figura 4.9, con picos bien definidos correspondientes a valores de 0 mV, lo cual representa los 18 casos en que no hubo respuesta, y 0.4, 0.8 y 1.2 mV, confirmando la presunción de que la magnitud de las respuestas evocadas parece representar múltiplos de los potenciales miniaturas.

De esta manera es posible calcular el número de paquetes de acetilcolina liberados (**m**) de dos maneras diferentes: 1) por recuento de repuestas y fracasos y 2) por medidas de la amplitud de los EPP y mepp, lo cual proporciona una prueba crítica de la hipótesis inicial de Katz y colegas, según la cual la liberación del transmisor por el impulso nervioso es de naturaleza cuántica, e involucra los mismos paquetes que son liberados espontáneamente. Diferentes laboratorios han comprobado la consistencia de esta formulación con excelente acuerdo para el intervalo de valores de **m** entre 0 y 3.

Pocos años después, los trabajos de Heuser y Reese proporcionaron la prueba definitiva e independiente de la hipótesis cuántica-vesicular, demostrando además que la liberación de neurotransmisores ocurre a través de un proceso exocitótico. Estos autores desarrollaron un método por el cual era posible congelar instantáneamente tejido muscular en diferentes momentos, con una resolución de milisegundos, después de haber estimulado su nervio motor. El tejido congelado podía ser observado a través de un microscopio electrónico de barrido, pudiéndose detectar vesículas durante el proceso de fusión con la membrana plasmática del terminal nervioso. La fusión y la apertura de las vesículas al espacio sináptico ocurría entre 3 y 5 ms después de haber estimulado el nervio. Para aumentar la resolución temporal y modular la cantidad de vesículas liberadas, los autores utilizaron 4–amino-piridina (4-AP), la cual al disminuir de manera dependiente de la dosis la conductancia retardada de potasio, prolonga el potencial de acción del nervio, aumentando la magnitud y la duración de la liberación de "cuantos". Empleando diferentes concentraciones de 4-AP los autores pudieron demostrar un relación lineal entre el número de vesículas visualizadas en el momento de la fusión y el número de cuantos liberados, determinado electrofisiológicamente en experimentos paralelos.

Sinapsis neuronales

Las sinapsis entre neuronas se pueden clasificar de acuerdo con las regiones presinápticas y postsinápticas que forman la unión. Así, puede haber sinapsis axo-dendríticas, axo-somáticas, dendro-dendríticas, etc.

Se han registrado en el medio intracelular en neuronas cambios de potencial análogos a los potenciales de placa. Se denomina potencial postsináptico excitatorio al potencial sináptico que despolariza la membrana de la célula postsináptica, al cual de ahora en adelante nos referiremos como EPSP (*excitatory postsynaptic potential*). Como se ha mencionado, las motoneuronas de la región lumbar de la médula espinal han sido una de las preparaciones más utilizadas para el estudio de la función sináptica del sistema nervioso de mamíferos. Estas motoneuronas inervan los músculos de los extremidades, y tienen un diámetro de aproximadamente 70 μm, lo cual hace posible la inserción de microelectrodos intracelulares. Por otra parte, estas neuronas reciben fibras aferentes de tipo 1a del huso muscular (Fig. 4.10*A*). La estimulación de estas fibras causa una respuesta postsináptica en el cuerpo neuronal, cuya amplitud depende de la fuerza del estímulo, como se muestra en los registros de la Figura 4.10*B*. En la Figura 4.10*C* (registros a la derecha), se muestra cómo el potencial de acción postsináptico evocado por estimulación masiva presináptica se enlentece y desaparece cuando la fuerza del estímulo disminuye progresivamente. Finalmente, los registros de la izquierda muestran cómo el mismo efecto es producido por curarización progresiva de la preparación, lo que demuestra la naturaleza colinérgica de esta sinapsis.

Hay que recordar que, al contrario de lo que ocurre en el caso de la unión neuromuscular, cada neurona, o más bien cada región de una neurona, puede recibir cientos de terminales sinápticos. La excitación ocurre cuando el neurotransmisor despolariza la membrana, es decir que abre canales cuyo potencial de reversión es positivo con respecto al umbral, como ya se ha comentado para el caso de la unión neuromuscular. La activación de cada una de las sinapsis excitatorias sólo produce una despolarización muy pequeña en la membrana postsináptica, de manera que se necesita la ocurrencia casi simultánea, y en la misma región neuronal, de varios EPSP subumbrales para que éstos puedan sumarse temporalmente y generar potenciales de acción postsinápticos. Así pues, mientras en la unión neuromuscular cada potencial de acción presináptico genera un potencial de acción postsináptico, en las neuronas del SNC la respuesta postsináptica depende de la integración de varias señales presinápticas.

En el caso de las neuronas, la complejidad de la señalización hace difícil disecar los EPSP en sus componentes unitarios, como se pudo hacer para el caso de los EPP neuromusculares. Sin embargo, Jack, Redman y Wong (1981)

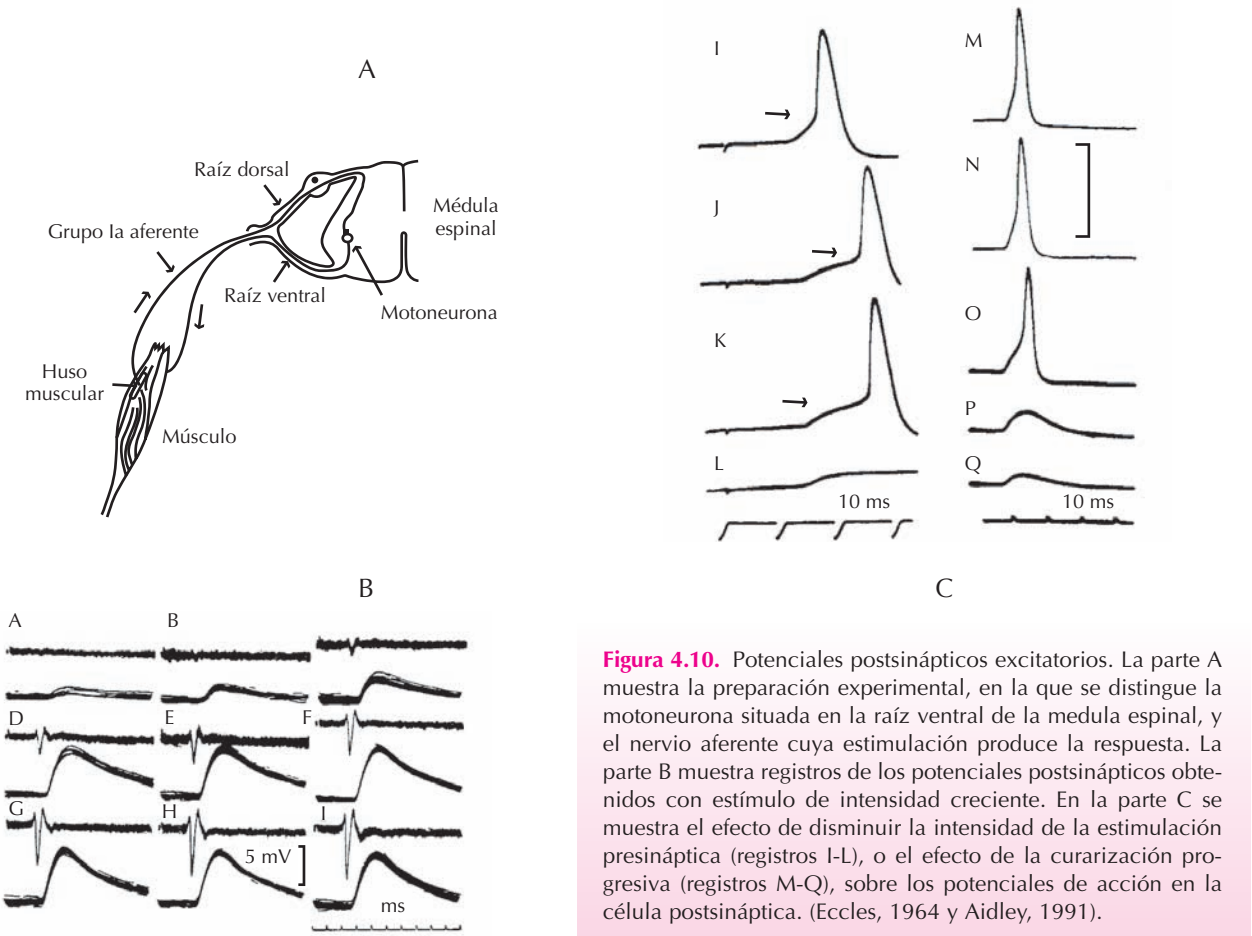


Figura 4.10. Potenciales postsinápticos excitatorios. La parte A muestra la preparación experimental, en la que se distingue la motoneurona situada en la raíz ventral de la medula espinal, y el nervio aferente cuya estimulación produce la respuesta. La parte B muestra registros de los potenciales postsinápticos obtenidos con estímulo de intensidad creciente. En la parte C se muestra el efecto de disminuir la intensidad de la estimulación presináptica (registros I-L), o el efecto de la curarización progresiva (registros M-Q), sobre los potenciales de acción en la célula postsináptica. (Eccles, 1964 y Aidley, 1991).

lograron este tipo de análisis, aislando un solo paquete de fibras de un nervio aferente, pudiendo disminuir de esta manera la entrada sináptica de una motoneurona. La repuesta de ésta a la estimulación de las fibras aferentes era muy pequeña con respecto al ruido, por lo cual tuvieron que utilizar un gran número (800) de registros en presencia y ausencia de estimulación para poder sustraer la contribución del ruido al histograma de distribución de frecuencias. Con este procedimiento pudieron detectar 4 componentes del EPSP. El más pequeño de los 4 componentes tenía una amplitud de 300 μV, y los cuatro diferían entre sí en tan sólo 100 μV, considerándose este valor como la unidad cuántica de la respuesta a la liberación de vesículas únicas o a la actividad de un solo botón sináptico, suponiendo que un botón libera una sola vesícula.

Inhibición postsináptica

La eficacia de las señales excitatorias puede reducirse e incluso anularse por la concurrencia de señales inhibitorias, es decir, potenciales postsinápticos inhibitorios, causados por la acción de neurotransmisores que hiperpolarizan o estabilizan la membrana postsináptica. La presencia en algunas sinapsis de los dos tipos de transmisión ha permitido establecer comparaciones funcionales directas entre los dos mecanismos. Impulsos excitatorios e inhibitorios son a menudo parecidos, siendo sus efectos opuestos dependiendo del sitio de acción; a veces pueden hasta involucrar el mismo transmisor. Por ejemplo, mientras que el efecto de la acetilcolina es excitatorio a nivel de la unión neuromuscular, su acción sobre el corazón de rana, en respuesta a la estimulación del nervio vago, es inhibitoria. Por lo tanto, la diferencia radica en el tipo de receptor presente en la membrana postsináptica (colinérgico nicotínico frente a colinérgico muscarínico). Un ejemplo clásico de inhibición postsináptica se encuentra en las motoneuronas que inervan músculos antagónicos. Para que la contracción de un músculo produzca movimiento eficaz es necesario que los músculos que se oponen a esta acción (los músculos antagonistas) se relajen. En el esquema de reflejo monosináptico, dibujado en la Figura 4.11, las fibras aferentes que provienen de receptores de estiramiento en el músculo extensor hacen también contacto sináptico con pequeñas interneuronas que a su vez hacen sinapsis con motoneuronas que inervan un músculo antagónico, en este caso un flexor. El efecto inhibitorio de las interneuronas puede visualizarse registrando en el medio intracelular la respuesta de la motoneurona flexora al estímulo del gru-

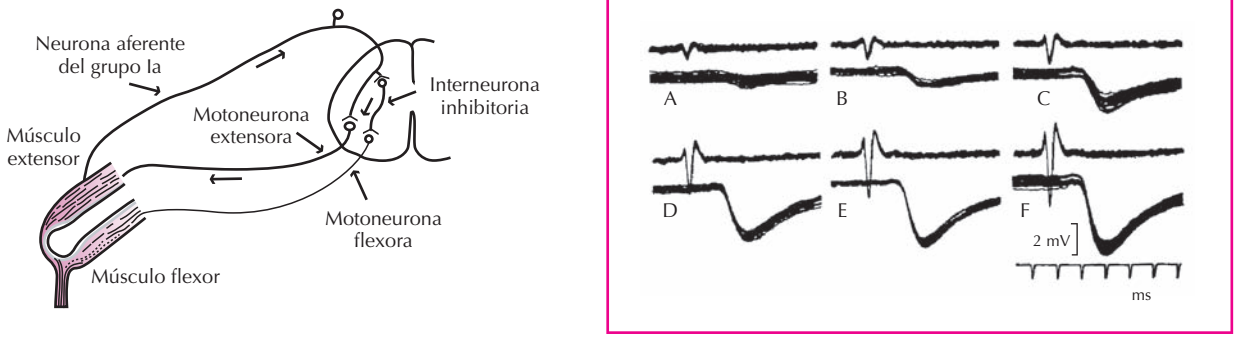


Figura 4.11. Diagrama de la preparación experimental y registros de potenciales postsinápticos inhibitorios generados por la acción de una interneurona inhibitoria. (Eccles, 1964 y Aidley, 1991)

po de fibras aferentes Ia. En este caso, la respuesta consiste en pequeños potenciales hiperpolarizantes conocidos como potenciales postsinápticos inhibitorios, que denominaremos IPSP (*inhibitory postsynaptic potentials*). Éstos tienen el mismo aspecto y curso temporal que los EPSP, excepto por el hecho de que son de polaridad inversa. Igual que en el caso de los EPSP, los IPSP han sido explicados en términos de cambio en la conductancia de algún ion. Hemos visto cómo la determinación del potencial de reversión permite identificar la especie iónica responsable de conducir corriente en una determinada preparación. En este caso, Eccles y cols. no pudieron medir directamente las corrientes asociadas a los IPSP, pero lograron medir la variación de la amplitud de los IPSP con el potencial de membrana, que pudieron fijar a valores determinados pasando la cantidad de corriente necesaria. La Figura 4.12 muestra algunos de los registros y la relación entre la amplitud de los IPSP y el potencial de membrana. Se puede ver que la amplitud de los IPSP es cero a un potencial de membrana cercano a los –80 mV, valor cercano al potencial de equilibrio del Cl^-, como ya hemos visto. Para confirmar que el Cl^- era la especie iónica asociada a la generación de los IPSP, y debido a la dificultad experimental de realizar cambios en la concentración iónica extracelular en esta preparación, Eccles y cols. alteraron la composición iónica intracelular inyectando diferentes iones. Al inyectar Cl^- se vio claramente cómo el potencial de reversión de los IPSP se desplazaba hacia una zona de mayor despolarización, lo que indica que al menos en parte la amplitud de los IPSP dependía de la relación de Nernst para el Cl^-, es decir, que el neurotransmisor inhibitorio causaba un aumento en la conductancia a este ion en la membrana postsináptica. Normalmente en las neuronas el potencial de equilibrio para el Cl^- está muy cerca o incluso es más negativo que el potencial de reposo. Así, si un neurotransmisor aumenta la conductancia al Cl^-, se tiende a estabilizar el potencial, ya que una despolarización inicial inmediatamente induce una corriente hacia dentro transportada por Cl^-, cuya carga negativa contrarresta la despolarización, restableciendo de esta manera la negatividad inicial en el interior celular. De esta forma, la apertura de los canales de cloro hace más difícil despolarizar y, por lo tanto, excitar la célula. La apertura de los canales de potasio tiene un efecto estabilizador similar.

Inhibición presináptica

La magnitud del potencial de acción que llega a un terminal presináptico determina la cantidad de neurotransmisor que se libera y por ende la magnitud de la respuesta postsináptica. La magnitud del potencial de acción que llega al terminal puede variar de acuerdo con el nivel del potencial de reposo de la membrana del terminal. Así, si ésta se encuentra algo despolarizada, aunque sea de pocos milivoltios, la amplitud del potencial de acción disminuye, porque surge de un valor menos negativo del potencial de membrana y también debido al mecanismo de inactivación de la conductancia de sodio, la cual depende del potencial de membrana. Hay pruebas de que un mecanismo de este tipo ocurre debido a la actividad de una segunda neurona que hace sinapsis a nivel del terminal y cuya actividad causa una pequeña despolarización de la membrana del terminal. En la Figura 4.13 se muestra de manera esquemática la base anatómica de este mecanismo, indicando la ocurrencia de este tipo de modulación, denominada inhibición presináptica. Las motoneuronas del músculo gastrocnemio reciben fibras 1a aferentes del gastrocnemio y del nervio bíceps-semitendinoso posterior (PBST). La figura también muestra que la amplitud de un EPSP en respuesta a la estimulación del gastrocnemio está notablemente disminuida 5 y 83 ms después de la estimulación tetánica del PBST, sin la ocurrencia de potenciales postsinápticos inhibitorios a nivel de la motoneurona. Esta inhibición se desarrolla 2.5 ms después del estímulo inhibitorio, y puede durar más de

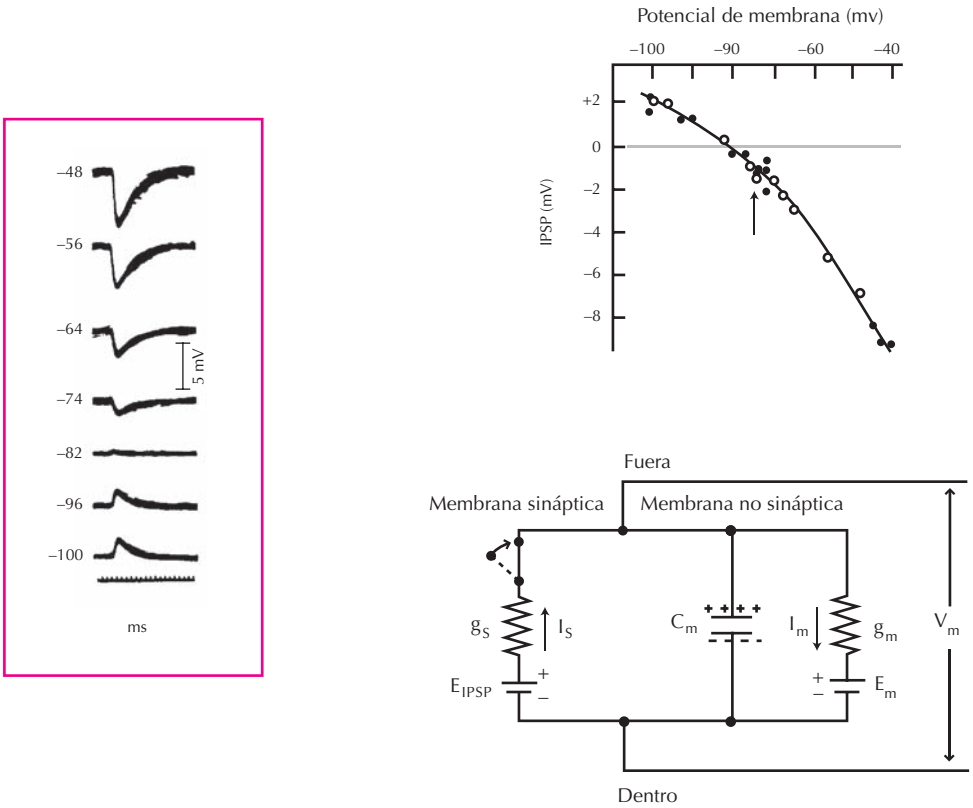


Figura 4.12. Determinación del potencial de reversión de corrientes postsinápticas inhibitorias. El valor determinado experimentalmente se encuentra cerca del valor del potencial de equilibrio del Cl. Circuito equivalente de la membrana en la zona sináptica. Nótese que en este caso la apertura de la conductancia de Cloro (gs) causa un flujo de corriente hacia fuera. Coombs, tomado de Aidley, 1991.

200 ms. Experimentos posteriores han demostrado que este efecto se debe a la despolarización de los terminales del nervio aferente. Debido a que el retraso de 2.5 ms es algo mayor de lo esperado por la presencia de una sola sinapsis, se ha postulado la presencia de una o dos interneuronas. Este mecanismo inhibitorio está ampliamente distribuido en el sistema nervioso central de mamífero, y parece ser más eficaz que los mecanismos postsinápticos para deprimir a nivel central las acciones excitatorias de casi todas las fibras aferentes.

Sinapsis eléctricas

La primera demostración funcional de una sinapsis eléctrica fue hecha en 1959 por Furshpan y Potter, quienes empleando microlectrodos encontraron que podía haber un paso directo de corriente eléctrica entre axones del cordón nervioso abdominal de langostino. El potencial de acción inducido a lo largo de un axón lateral gigante del cordón nervioso se propagaba de manera pasiva a un axón gigante adyacente iniciando un potencial de acción en la fibra postsináptica. En este caso, esta sinapsis eléctrica tenía propiedades de rectificación, es decir, que un potencial de acción inducido en el axón postsináptico no generaba un potencial de acción en el axón presináptico. En el sistema nervioso de muchos invertebrados y también en vertebrados (p. ej., en motoneuronas de la cuerda espinal de rana, en células piramidales del hipocampo de rata, etc.) se han descrito otras sinapsis eléctricas, que sin embargo no presentan esta propiedad de rectificación. Así, si bien las sinapsis eléctricas constituyen sólo una fracción pequeña de todas las sinapsis, están ampliamente distribuidas (entre otros lugares, se las encuentra en el cerebro humano). Un caso interesante ocurre cuando la fibra presináptica de una sinapsis química tiene una superficie de contacto muy grande con la membrana postsináptica. En este caso, es posible que una fracción importante de la corriente presináptica pueda pasar directamente al elemento postsináptico, activándolo. Un ejemplo de coexistencia en una misma sinapsis de los dos tipos de transmisión se encuentra en el ganglio ciliar del pollo.

Una diferencia estructural importante entre la sinapsis eléctrica y la química es la presencia de vesículas sinápticas en los terminales presinápticos de esta última. Una característica de las sinapsis eléctricas es la ausencia de retardos sinápticos que en las sinapsis de tipo químico determinan una pausa de aproximadamente 1 ms entre la llegada del

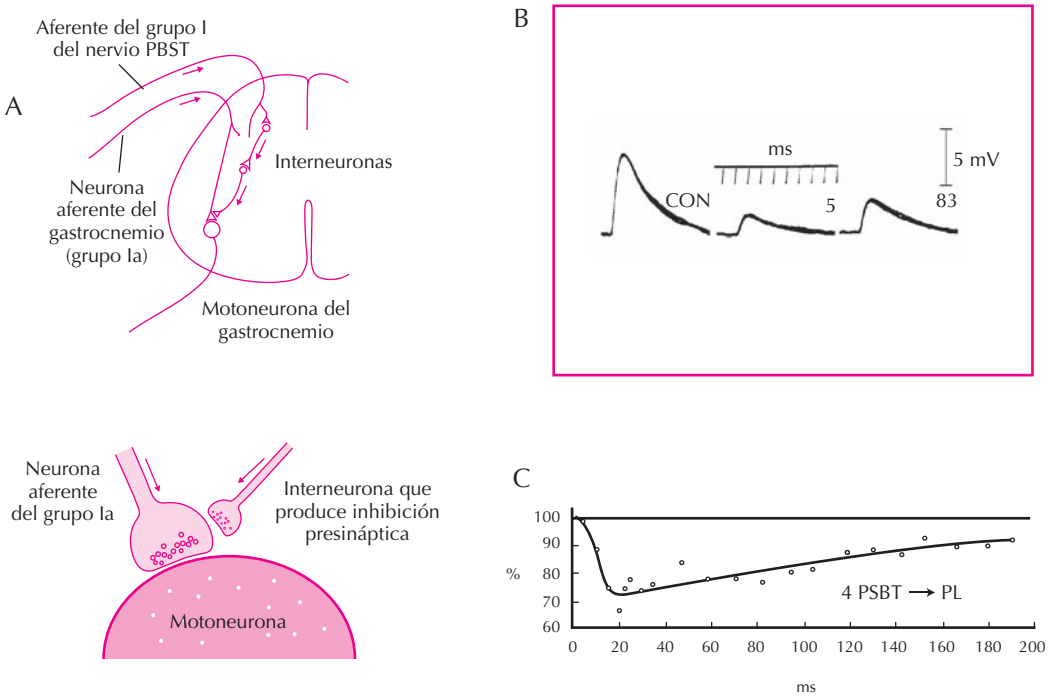


Figura 4.13. A. Esquema de la base anatómica del mecanismo de inhibición presináptico, de Aidley. B. La estimulación del nervio gastrocnemio-sóleo causa un potencial postsináptico excitatorio (EPSP) en la motoneurona. La amplitud del EPSP es disminuida a los 5 y 83 ms después de estimular tetánicamente el nervio bíceps-semitendinoso posterior (PBST). C. Curso temporal de la recuperación de la amplitud del EPSP. (Eccles, 1964 y Aidley, 1991)

impulso nervioso a nivel del terminal presináptico y la aparición de cambios de potencial a nivel postsináptico.

Estudios de microscopia electrónica han demostrado que la organización estructural responsable de este tipo de acople eléctrico es la unión de hendidura o *gap junction*, estructura muy frecuente en las células epiteliales, cardíacas etc. La estructura de una *gap junction* se muestra esquemáticamente en la Figura 4.3. Las membranas de las dos células comunicantes están en muy estrecho contacto y aparecen unidas por una estructura que justamente se denomina *gap junction*. A nivel de estas estructuras las membranas presinápticas y postsinápticas presentan canales constituidos por siete subunidades llamadas conexones que están en perfecto registro, de manera que cada par de canales forma un poro, que establece continuidad eléctrica, es decir, permite el flujo de iones transportadores de carga eléctrica entre las dos células. El diámetro de estos poros es mucho mayor que el de los canales iónicos dependientes de potencial, de manera que puede haber paso de moléculas, como por ejemplo ATP u otros mensajeros intracelulares, entre las dos células.

Papel del calcio

Desde los trabajos pioneros de Del Castillo y Katz se sabía que la presencia de calcio en el medio extracelular era de importancia para la liberación, espontánea o evocada, de acetilcolina en la unión neuromuscular. Ya en 1967 Katz y Miledi habían postulado la idea de que al ser despolarizada la membrana del terminal nervioso, había un aumento en la conductancia de Ca^{2+} con aumento de la concentración intracelular de este ion, como se muestra en el esquema de la Figura 4.14. Una clara demostración de la importancia del calcio en la transmisión sináptica fue hecha por Miledi, quien, empleando la sinapsis gigante del calamar, al inyectar Ca^{2+} en el axón presináptico pudo registrar respuestas postsinápticas, indicando que el aumento en la concentración de Ca^{2+} presináptica, debido a la inyección, era suficiente para la liberación del trasmisor. La sinapsis gigante del calamar es una unión axo-axónica entre el axón de una interneurona y el axón motor en el ganglio estelar del animal. Debido al diámetro del axón presináptico es posible aplicar la técnica de control de potencial con dos microelectrodos y hasta inyectar diferentes compuestos en el terminal presináptico. Utilizando esta preparación, Katz y Miledi demostraron que la amplitud de la respuesta postsináptica dependía de la magnitud de la despolarización del axón presináptico. Posteriormente, como se muestra en la Figura 4.15, Llinas y cols. (1981) demostraron la presencia de corrientes de Ca^{2+} dependientes de potencial, a nivel de la membrana presináptica, y que la respuesta postsináptica dependía de estas corrientes, es decir, de la entrada de Ca^{2+} en el axón presi-

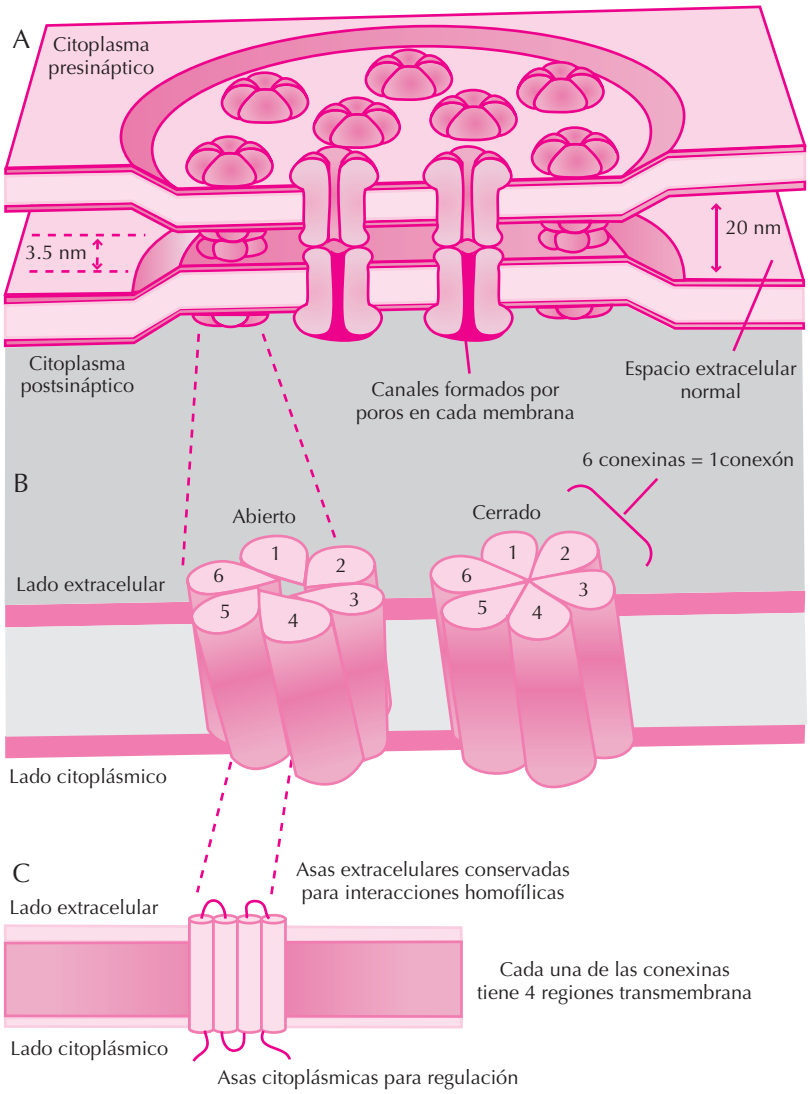


Figura 4.14. Esquema de la arquitectura de una sinapsis eléctrica. La dos células contribuyen con la mitad de cada canal llamado conexón, y formado por 6 subunidades proteicas llamadas conexinas, cada una de las cuales presenta 4 regiones intramembrana. (Kandel E.R. et al. Principles of Neurosciencies, 1991)

náptico, ya que ambas desaparecían en presencia de Mn^{2+} o Cd^{2+}, conocidos inhibidores de los canales de Ca^{2+}. En un trabajo posterior, pudieron registrar la respuesta postsináptica a un potencial de acción artificial aplicado con la técnica de control de potencial, demostrando que esta repuesta era similar a la obtenida por estimulación directa del terminal presináptico, y que podía ser eliminada por el Cd^{2+}.

La disponibilidad de diferentes compuestos indicadores del Ca^{2+} ha permitido la visualización del aumento de Ca^{2+} en el terminal presináptico de la sinapsis gigante del calamar. En particular, Llinas y cols. (1992), utilizando la fotoproteína aequorina como indicador de Ca^{2+}, demostraron que la entrada de este ion, en respuesta a la estimulación del terminal, producía aumentos de hasta 200 μM en la $[Ca^{2+}]_i$ en microambientes cercanos a la membrana del terminal, posiblemente correspondiente a la zonas activas del mecanismo exocitótico.

En experimentos posteriores de diferentes autores se confirmó que este aumento en la $[Ca^{2+}]$ era el responsable de la liberación de transmisor y de la respuesta postsináptica, ya que ésta se reducía en presencia de Bapta, que es un tampón rápido del Ca^{2+}, pero no de EGTA, que secuestra el Ca^{2+} más lentamente. Esta última demostración indica que la entrada de Ca^{2} ocurre en sitios muy cercanos a la zona activa donde tiene lugar la liberación del transmisor. Finalmente, se ha demostrado que la liberación del neurotransmisor puede ser producida por la liberación de Ca^{2+} de nitrofen inyectado en el terminal presináptico. El nitrofen es uno de los compuestos que pueden quelar el Ca^{2+}, y

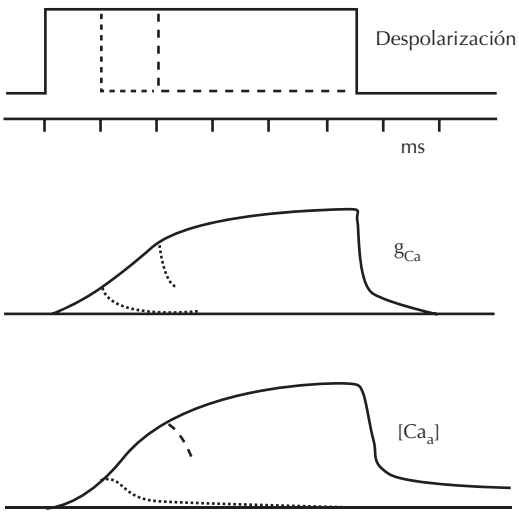


Figura 4.15. Esquema de Katz y Miledi para postular una conductancia de Ca, voltaje dependiente, responsable del aumento de la [Ca] cuando la membrana presináptica se despolariza (De Katz y Miledi, 1968).

mantenerlo en la condición de "calcio enjaulado" hasta ser liberado por acción de luz ultravioleta (Fig. 4.16).

El aumento rápido del Ca^{2+} citoplasmático en los terminales nerviosos cuando éstos son despolarizados ocurre a través de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (VDCC) presentes a nivel de la membrana celular. Los VDCC, asociados a exocitosis, pueden ser de tipo N, L o P/Q (dependiendo de la célula), tienen cinéticas diferentes y se activan a diferentes niveles de despolarización de la membrana. Los VDCC se han localizado en zonas activas específicas de la membrana celular, lo que permite que en estas zonas puedan ocurrir aumentos de la $[Ca^{2+}]_i$ grandes (> 100 μM), rápidos (200 μs) y muy localizados. También existen canales de Ca^{2+} activados por agonistas como el glutamato, ATP y otros.

Otro factor importante en la regulación del Ca^{2+} citoplasmático es la presencia de canales de liberación de Ca^{2+} en organelas intracelulares como son el retículo endoplásmico (RE), mitocondrias, vesículas etc. Así, existen los canales de tipo IP3 activados por receptores metabotrópicos ligados a la activación de la fosfolipasa C y a la cascada de dos mensajeros del tipo de IP3. Estos canales son capaces de liberar Ca^{2+} del RE e inducir exocitosis con una cinética más lenta y durante períodos más prolongados. También se han encontrado canales de Ca^{2+} conocidos como receptores de rianodina, asociados con la regulación de la liberación de neurotransmisores en diferentes tipos de células y terminales nerviosos. Esta gran variedad de fuentes de Ca^{2+}, cada una con características propias, permite la gran variabilidad en la señalización de Ca^{2+} que es necesaria para permitir la amplia modulación de las respuestas sinápticas.

La importancia del Ca^{2+} en la transición sináptica no se limita a su participación directa en el fenómeno de liberación de neurotransmisores, es decir, en el fenómeno exocitótico en sí. De hecho, el Ca^{2+}, además de regular la actividad de diferentes canales iónicos, puede interactuar con otros diferentes componentes de la membrana celular y del citoplasma. Así, el Ca^{2+} puede activar fosfolipasas (A2 y C) presentes en la membrana plasmática y así activar la formación de segundos mensajeros como el IP3. En el citoplasma, el Ca^{2+} activa una serie de proteínas, como la proteína-quinasa C, la calpaína y la calmodulina. Esta última reviste particular importancia, ya que al estar asociada con Ca^{2+} activa una serie de proteína-quinasas, adenilciclasas, fosfodiesterasas, etc.

Modulación de la respuesta sináptica

Además de los mecanismos excitatorios e inhibitorios considerados anteriormente, la eficiencia de la señalización en las sinapsis neuronales también puede verse afectada por factores que modulan la liberación de un transmisor a nivel presináptico o modulan la respuesta al transmisor a nivel postsináptico, incluso aumentando el número de receptores.

El curso temporal de la acción de estos diferentes factores puede variar en un amplio intervalo, que abarca desde milisegundos, minutos, horas y hasta días. Por lo general, estos efectos están mediados por aumentos en la concentración de Ca^{2+}, y justamente dependen de su magnitud, localización y duración. Por otra parte, la frecuencia y el patrón de estimulación hacen que los niveles de Ca^{2+} residual aumenten, con la subsiguiente regulación de la liberación del neurotransmisor.

Los cambios localizados, grandes y prolongados de la $[Ca^{2+}]i$ pueden dar comienzo a una serie de reacciones en cascada, las cuales, mediante la formación de segundos mensajeros, o la fosforilización de diferentes proteínas, pueden inducir la formación de nuevos receptores o, alterando la expresión genética de la célula, pueden producir cambios metabólicos y estructurales que afecten a las respuestas sinápticas y celulares.

Facilitación. Cuando una neurona presináptica es estimulada repetitivamente a baja frecuencia, se observa un aumento progresivo de la respuesta postsináptica, debido a un aumento de la cantidad de neurotransmisor liberado. Este efecto decae en fracciones de segundo. La facilitación es posiblemente debida a un aumento paulatino de la concentración del Ca^{2+} a nivel presináptico, que se mantiene a niveles más altos de lo normal. Un fenómeno parecido a la facilitación, denominado **aumento**, también ocurre después de un período de estimulación repetitiva, pero se desarrolla con un curso temporal más lento y sobre todo decae mucho más lentamente, desapareciendo en poco menos de 10 segundos.

Depresión. La estimulación de una neurona presináptica a alta frecuencia durante un período prolongado causa una reducción progresiva de la amplitud de la respuesta postsináptica, posiblemente debida al vaciamiento de las reservas de transmisor en el terminal presináptico. El

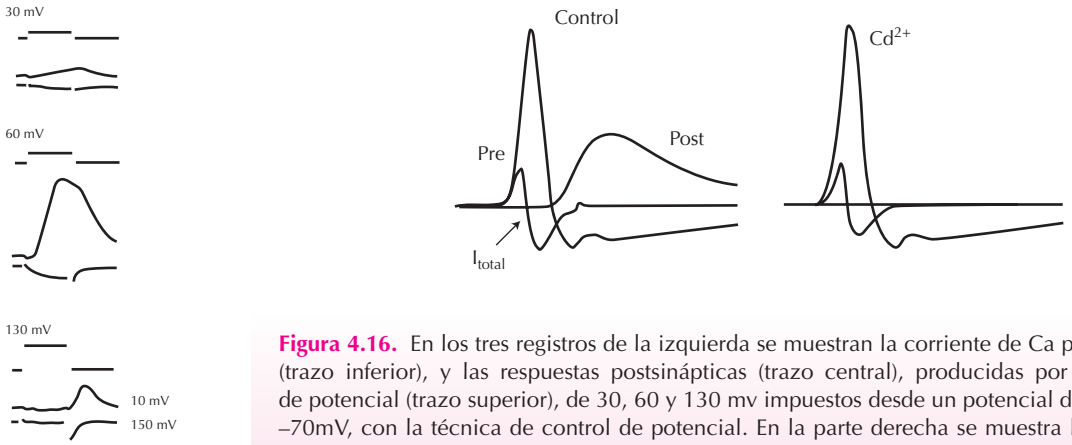


Figura 4.16. En los tres registros de la izquierda se muestran la corriente de Ca presináptica, (trazo inferior), y las respuestas postsinápticas (trazo central), producidas por tres pulsos de potencial (trazo superior), de 30, 60 y 130 mv impuestos desde un potencial de reposo de –70mV, con la técnica de control de potencial. En la parte derecha se muestra la respuesta postsináptica a un potencial de acción artificial impuesto en el terminal presináptico con la misma técnica, en condición control y en presencia de Cd que elimina la respuesta postsináptica. La figura también muestra la corriente de membrana calculada a partir del potencial de acción. La corriente de Ca contribuye sólo en pequeña parte a la corriente total, que disminuye en presencia de Cd. Modificado de Llinas y cols. 1981, 1982.

período de recuperación de esta depresión puede durar desde minutos hasta horas.

Potenciación postetánica. Otro fenómeno parecido a la facilitación, pero cuya duración es más prolongada, ya que decae en cuestión de minutos, ocurre después de un período corto de estimulación a alta frecuencia (tétano), o después de un período prolongado de estimulación a baja frecuencia. En este caso se observa un aumento en la respuesta postsináptica, cuando la neurona presináptica es estimulada tiempo después del período de estimulación repetitiva.

Potenciación a largo plazo (LTP, *long term potentiation*). Descubierto en neuronas del hipocampo, este fenómeno ocurre en muchas estructuras del cerebro. Los períodos de actividad prolongada inducen cambios en la eficiencia sináptica, que pueden durar horas e incluso días. Estos cambios pueden ocurrir debido a efectos presinápticos mediados por un aumento del número de "cuantos" liberados, o a un efecto postsináptico mediado por un aumento de la respuesta a un "cuanto". Normalmente los efectos presinápticos ocurren cuando hay convergencia de estímulos con la activación de más de un tipo de receptor. Los efectos postsinápticos pueden ser mediados a través de la incorporación de nuevos receptores en la membrana postsináptica. Se cree que este fenómeno esta ligado a un aumento de la $[Ca^{++}]_i$, ya que no se manifiesta al impedir este aumento por inyecciones intracelulares de tampón de Ca^{2+}. La entrada de Ca^{2+} ocurre a través de receptores de tipo NMDA, o incluso a través de canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje de acuerdo con la preparación.

Depresión a largo plazo (LTD, *long term depression*). Es un fenómeno inverso a la LTP que ocurre en diferentes zonas del cerebro. La depresión de la repuesta sináptica puede ocurrir como consecuencia de la estimulación, del mismo sistema aferente, en cuyo caso se denomina LTD homosináptica, o por estimulación a través de otro camino aferente, LTD heterosináptica.

Neurotransmisores

Para que una sustancia sea reconocida como neurotransmisor debe estar presente en las neuronas presinápticas, con toda la maquinaria enzimática necesaria para su síntesis. Además, debe ser liberada en respuesta a una despolarización presináptica, de manera dependiente del Ca^{2+}. Finalmente, debe haber receptores específicos para ella en la membrana de la célula postsináptica (Tabla 4.1).

Aparte de la acetilcolina y la norepinefrina, que son básicamente transmisores periféricos, los neurotransmisores clásicos son aminoácidos o sustancias derivadas de ellos y aminas biógenas. Así, en el sistema nervioso central el principal neurotransmisor excitatorio es el glutamato, mientras que el GABA y la glicina son transmisores inhibitorios. Los nucleótidos, como el ATP y sus correspondientes nucleósidos, que no tienen grupos fosfato, también funcionan como neurotransmisores. Otro grupo de neurotransmisores está formado por los neuropéptidos, que incluyen moléculas como la vasopresina, las oxitocinas, las gastrinas y las endorfinas.

Junto con estos neurotransmisores, las neuronas pueden también coalmacenar y coliberar una serie de péptidos neuroactivos, tales como angiotensina, encefalina, neurotensina, oxitocina, somatostatina, sustancia P y neuropéptido Y. A nivel presináptico los neurotransmisores pueden activar heterorreceptores que son capaces de inhibir o aumentar la liberación de otros neurotransmisores. También a nivel presináptico encontramos los autorreceptores, es decir, los que son activados por el mismo neurotransmisor del terminal. De esta manera, el neurotransmisor puede ejercer una retroalimentación negativa y, en ciertos

Tabla 4.1. Neurotransmisores clásicos y sus receptores

Tipo de transmisión	Neurotransmisores	Receptor
Colinérgica	Acetilcolina	mAChR, nAChR
Aminérgica	Dopamina	D_1, D_2
Norepinefrina (noradrenalina)	Epinefrina (adrenalina)	α_1, α_2, β_1, β_2
Serotonina	$5HT_1$, $5HT_2$	
Histamina		H_1, H_2, H
Aminoacidérgica	Glutámico	Kainato, NMDA Quisqualato
	GABA	GABAa, GABAb
	Glicina	
Purinérgica	Adenosina, ATP	

casos excepcionales, una retroalimentación positiva, sobre el proceso de liberación.

Un paso necesario para la regulación de la respuesta postsináptica es la eliminación del neurotransmisor del espacio sináptico. Esta puede ocurrir por difusión y por captación por elementos gliales. Los transportadores de neurotransmisores en la membrana plasmática ayudan a eliminarlos del espacio sináptico. Finalmente, otro mecanismo de eliminación es la hidrólisis enzimática, fundamental para ciertos neurotransmisores, como la acetilcolina (Fig. 4.17).

Receptores

En la membrana de las células postsinápticas se encuentran dos tipos de receptores, los ionotrópicos y los metabotrópicos (Tabla 4.2). Los receptores ionotrópicos son básicamente canales iónicos activados por ligandos, cuya conductancia aumenta por efecto de la unión con el agonista.

Los receptores ionotrópicos actúan en una escala de tiempo de milisegundos, y pueden modular la $[Ca^{2+}]$ de dos maneras: a) mediante un efecto electrogénico, por el cual los que tienen canales iónicos selectivos para cationes monovalentes, al ser activados, permiten la entrada de los cationes monovalentes (y también de Ca^{2+}), causando la despolarización de la membrana, la cual a su vez induce la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (receptor de acetilcolina tipo nicotínico como el de la unión neuromuscular); y b) mediante el aumento de su conductancia y permitiendo la entrada de Ca^{2+} y otros iones, como los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA y algunas isoformas del receptor AMPA-kainato. El receptor de acetilcolina de tipo nicotínico reviste una importancia especial por haber sido el primer canal iónico (activado por ligando) que fue purificado y secuenciado, así como el primero que fue funcionalmente reconstituido en una membrana artificial (bicapa de lípido), lo cual permitió los primeros registros eléctricos de la actividad de un canal unitario. El receptor de acetilcolina de músculo esta compuesto por cinco polipéptidos transmembrana, de los cua-

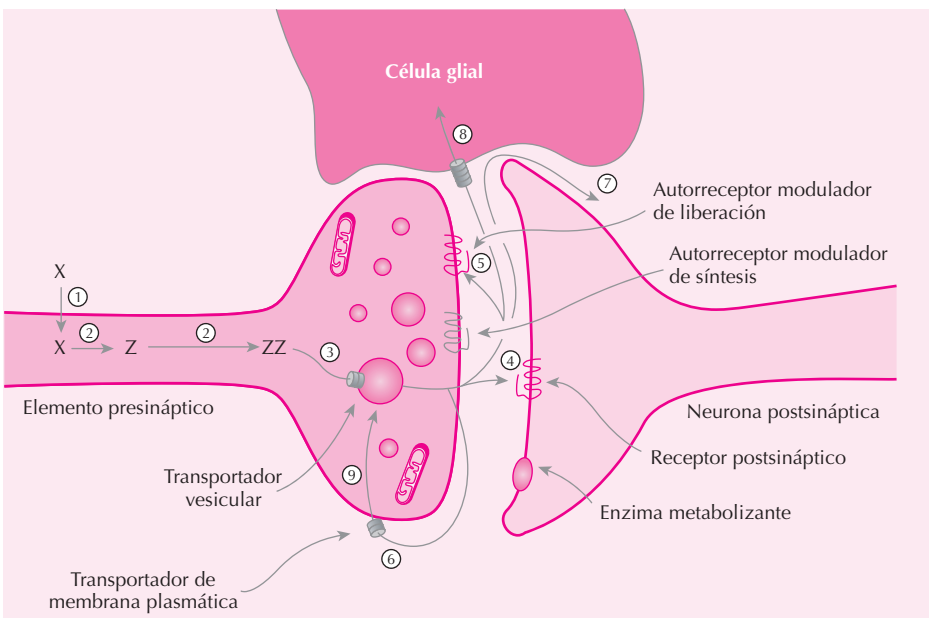


Figura 4.17. Esquema de los diferentes mecanismos que intervienen en la síntesis, acumulación, liberación y degradación de un neurotransmisor (NT) Z en una sinapsis química. 1: captación del precursor de Z; 2: síntesis de Z; 3: transporte, almacenaje y liberación de Z; 4: activación del receptor postsináptico; 5: activación de autorreceptores presinápticos; 6: de Z; 7: inactivación de Z por degradación enzimática y difusión; 8: eliminación de Z por captación por células gliales; 9: reciclaje de vesículas y del NT recapturado. (Zigmund M.J. et al. Fundamental Neuroscience, 1999)

Tabla 4.2. Receptores ionotrópicos en neuronas de vertebrados

Transmisor	Receptor	Permeabilidad	Antagonistas	Potenciadores
GABA	$GABA_A$	Aniones	Bicuculina Picrotoxina	Barbitúricos Benzodiazepinas Glutamato Alcohol
Glicina	Glicina	Aniones	Estricnina	———
Glutamato	non-NMDA	Cationes	CNQX	———
Glutamato	NMDA	Cationes (Ca^{2+}) Mg^{2+} externo	APV	Glicina
Ach	nACh		α-Bungarotoxina	———

les dos son iguales, y tiene sitios de enlace para la acetilcolina, codificados por cuatro genes. Al unirse dos moléculas de acetilcolina se produce un cambio conformacional que permite la apertura del canal. En esta conformación, el canal se abre y se cierra a alta frecuencia (modalidad de *flickering*), pero con mayor probabilidad (90%) de estar abierto. Si la acetilcolina permanece durante cierto tiempo el canal se inactiva o desensibiliza.

El receptor de glutamato es de gran importancia, no sólo por su diversidad y ubicuidad en el sistema nervioso central, sino también por su participación en diferentes acciones sinápticas. Por ejemplo, los receptores de tipo no NMDA participan en toda la señalización excitatoria en el sistema nervioso central. Los de tipo NMDA se caracterizan por su alta conductancia al Ca^{2+}, 5-10 veces mayor que al Na^+ o K^+. Los dos tipos de receptores, NMDA y no NMDA, al estar presentes en la misma célula postsináptica constituyen un sistema de detección por coincidencia esquematizado en la Figura 4.18. En condiciones normales un receptor NMDA está bloqueado por Mg^{2+} y, por lo tanto, no responde a la liberación presináptica de glutamato, que sí puede activar un receptor tipo no NMDA contiguo, que permite la entrada de Na^+. La liberación sincronizada de glutamato por varias neuronas presinápticas puede causar una entrada masiva de Na^+, lo cual despolariza la membrana de manera suficiente para eliminar el bloqueo ejercido por el Mg^{2+}, lo cual permite la entrada de Ca^{2+} a través del canal iónico del receptor NMDA (Fig. 4.19).

Los receptores metabotrópicos actúan en una escala de tiempo mucho más lenta (segundos o minutos), están acoplados a proteínas G y son responsables de un gran número de respuestas de modulación en las neuronas. Se trata de una superfamilia de proteína con más de 1000 miembros, los cuales presentan 7 dominios transmembrana, y son activados por un gran número de neurotransmisores, como norepinefrina (α-adrenérgicos y β-adrenérgicos), GABA, 5HT, dopamina, glutamato, acetilcolina (colinérgicos-muscarínicos), purinas y neuropéptidos.

El mecanismo de unión del receptor con el ligando puede variar dependiendo de este último, pero en todos los casos se llega a la activación de una proteína G específica. Las proteínas G, así llamadas por su interacción con nucleótidos de guanina, son trímeros de tres unidades, α, β y γ, cada una de las cuales tiene múltiples isoformas. La activación de la proteína G comienza con el cambio de la unión de la unidad α de GDP a GTP y la disociación de las subunidades del receptor. La unidades α y βγ, una vez disociadas, pueden interactuar con diferentes canales iónicos o con segundos mensajeros intracelulares, que a su vez pueden activar diferentes proteínas (canales, enzimas etc.). La hidrólisis del GTP a GDP causa la reasociación de las subunidades entre sí y con el receptor (Fig. 4.19).

Exocitosis

La exocitosis es el proceso mediante el cual las vesículas intracelulares pueden fusionarse con la membrana plasmática para incorporar de forma temporal o permanente material de la membrana vesicular a la membrana celular, y secretar su contenido al espacio extracelular. Existen dos tipos de exocitosis. La primera, la exocitosis constitutiva, opera de manera continua en toda célula eucariótica y su función es la incorporación de material lipídico o proteico a la membrana plasmática y la extrusión de material al medio extracelular. El segundo tipo, o exocitosis regulada, presente en las células secretoras y las neuronas, permite la secreción hacia el espacio extracelular de diferentes sustancias, almacenadas en vesículas, en repuesta a un estímulo específico originado en la misma célula, o externamente a través de una sustancia mensajera como hormonas, neurotransmisores (NT) y neuromoduladores. La exocitosis regulada reviste una importancia fundamental en la transmisión sináptica, ya que proporciona el mecanismo por el cual la estimulación de los terminales nerviosos presinápticos lleva a la fusión de las vesículas con la membrana celular y a liberación de neurotransmisores en el espacio sináptico.

La exocitosis es un mecanismo fisiológico muy dinámico que según el tipo de células o vesículas tiene características especiales. Ya hemos visto cómo en el caso de la unión neuromuscular la liberación de acetilcolina en respuesta a un estímulo tiene un retardo de menos de 1 ms. En las sinapsis neuronales, el retardo sináptico es de menos de 1 ms para las sinapsis rápidas con neurotransmisores tipo GABA o glutamato y de más de 100 ms para las sinapsis lentas con neurotransmisores tipo noradrenalina o péptidos. En las células secretoras como las células cromafines o los mastocitos, el proceso de exocitosis puede

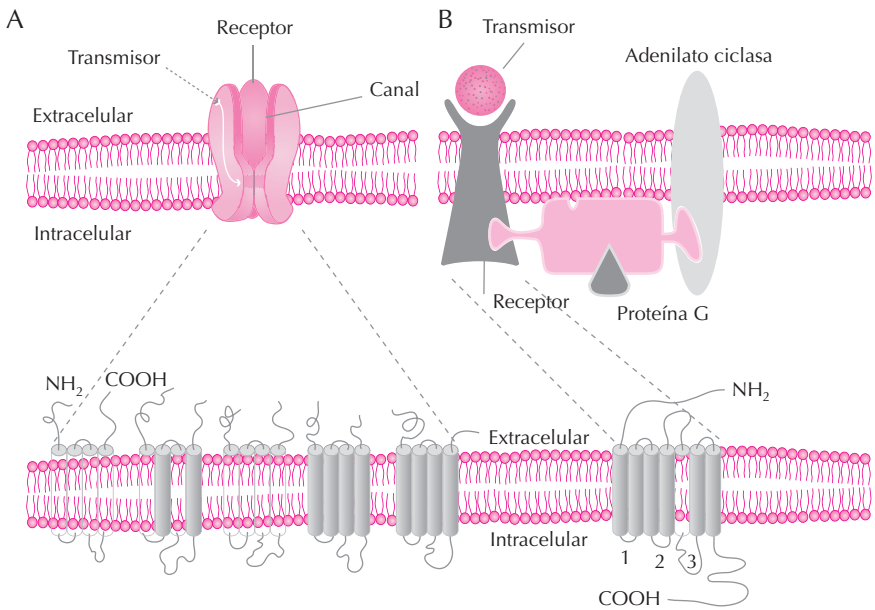


Figura 4.18. Esquema de la estructura y de la configuración de las subunidades en la membrana de un receptor ionotrópico, A y metabotrópico, B. Mecanismo de acción de este último mediado por una proteína G. (Zigmund M.J. et al. Fundamental Neuroscience, 1999)

tener un retardo variable, desde varios segundos hasta minutos. Esta variabilidad implica diferentes modalidades de acople de la maquinaria exocitótica y una participación de distintos elementos moleculares. Esto indica que sobre un mecanismo básico, como el de la exocitosis constitutiva, existen mecanismos regulados y especializados para los diferentes tipos de células.

Con la utilización de múltiples técnicas se ha avanzado enormemente en los últimos años en nuestro conocimiento de la maquinaria exocitótica. Así, con técnicas de microscopia electrónica y microscopia óptica confocal y recientemente con microscopia de onda evanescente, se han podido visualizar las vesículas sinápticas en sus diversos estadios y su relación con otros elementos sinápticos. El uso de técnicas electrofisiológicas y ópticas con marcadores fluorescentes reporteros del ion Ca^{2+} ha permitido entender el rol de este ion en el fenómeno exocitótico. Las mediciones electrofisiológicas de la capacitancia de la membrana, combinadas con técnicas de amperometría, han permitido establecer una correlación directa entre la fusión de una vesícula y la liberación del NT con alta resolución temporal. Finalmente, las técnicas de bioquímica y biología molecular, junto con manipulaciones genéticas y el uso de animales transgénicos, han permitido caracterizar los diferentes elementos moleculares y su regulación e interacciones.

Existen dos modalidades de exocitosis regulada, dependiendo del reciclaje de las vesículas. En un caso hay vesículas de diámetro > 70 nm, que contienen hormonas y neurotransmisores clásicos, presentan un aspecto denso al microscopio y se denominan LDCV (*large dense core*

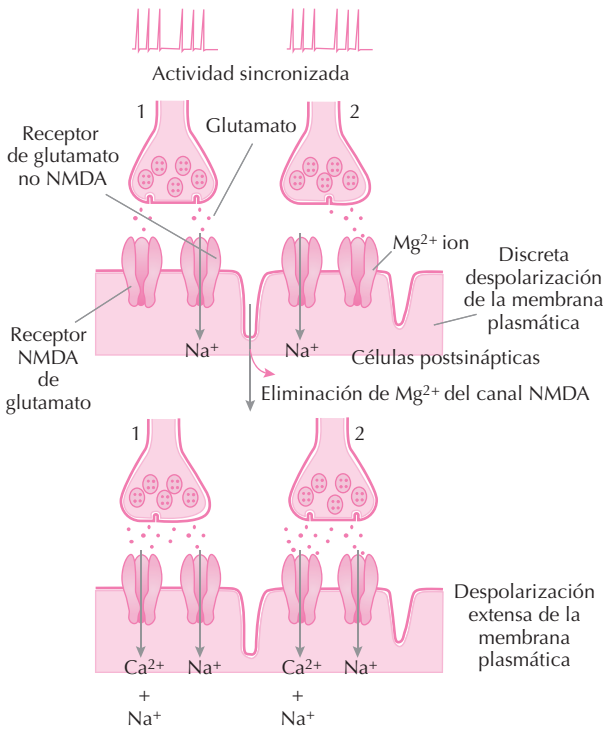


Figura 4.19. Mecanismo de activación de la entrada de calcio a través del receptor de glutamato tipo NMDA. Éste se encuentra normalmente bloqueado por Mg. Este bloqueo es revertido por la despolarización de la membrana causada por la entrada de Na generada por activación de varios receptores de glutamato de tipo no NMDA. (Lodish H. et al. Molecular Cell Biology, 2000)

Tabla 4.3. Características de las vesículas exocitóticas

	Vesículas pequeñas tipo SSV	Vesículas densas tipo LDCV
Componentes solubles		
Noradrenalina	Presente	Presente
Acetilcolina	Presente	Ausente
ATP	Presente	Presente
Proteoglucanos: cromograninas, heparina	Ausente	Presente
Neuropéptidos	Ausente	Presente
Proteínas asociadas a membrana vesicular		
Dopamina-β-hidroxilasa	Presente	Presente
Sinapsina	Presente	Ausente
Proteínas de la membrana vesicular		
Sinaptotagmina	Presente	Presente
Sinaptobrevina	Presente	Ausente
Sinaptofisina	Presente	Ausente
Diámetro	50-60 nm	100-150 nm
Lugar de síntesis	Endosoma temprano	Soma
Lugar de fusión	Zona activa	Difuso
Tipo de sinapsis	Rápida	Lenta
Sensibilidad al Ca: K_m	300 μM 100 nM	00 nM

vesicles). La segunda modalidad consiste en vesículas mas pequeñas, típicamente con un diámetro de 50 nm, por lo cual se denominan vesículas sinápticas pequeñas (*small synaptic vesicles,* SSV), que contienen neurotransmisores no peptídicos, y se caracterizan por reciclarse y rellenarse localmente en el endosoma temprano sin necesidad de regresar al aparato de Golgi, lo cual constituye una clara ventaja para los casos en los que los terminales nerviosos se encuentran a gran distancia (hasta un metro para el caso de nervios periféricos) del soma neuronal. Ambos tipos de vesículas pueden coexistir y hasta estar colocalizados en la misma célula. En la Tabla 4.3 se muestran algunas características de los dos tipos de vesículas.

A partir de su formación en el sitio de origen mediante el proceso de gemación, ambos tipos de vesículas están sujetos a una larga y complicada serie de pasos hasta llegar a fusionarse con la membrana plasmática y abrirse al espacio extracelular. El primer paso implica la translocación de las vesículas a un **compartimiento de reserva.** En esta primera etapa las vesículas se rellenan de neurotransmisores mediante la acción de transportadores específicos localizados en la membrana vesicular. Las vesículas se mantienen en el compartimiento de reserva mediante la acción de anclaje entre la sinapsina y la actina/espectrina entre otras (Fig. 4.20). Este anclaje puede romperse mediante la acción de la CaMK1 y 2, permitiendo así la

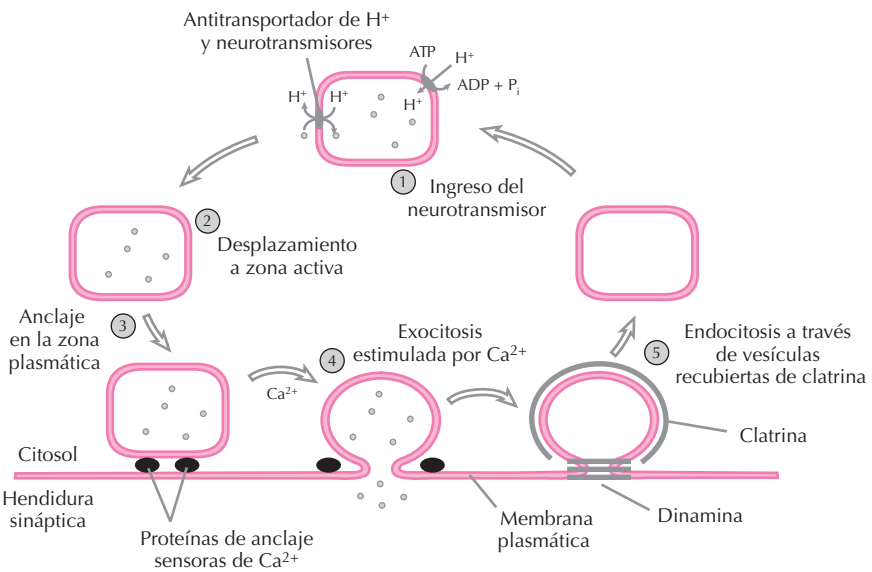


Figura 4.20. Ciclo vesicular. 1: Captación del neurotransmisor NT a las vesículas. 2: traslocación de las vesículas al almacén de reserva de las zonas activas. 3: anclaje de la vesícula a la membrana celular en la zona activa ayudado por proteínas sensoras de Ca. 4: activación del mecanismo exocitótico Ca-dependiente, fusión a la membrana y liberación del NT. 5: Endocitosis de la vesícula con ayuda de clatrina. (Modificada de Lodish H. et al. Molecular Cell Biology, 2000)

movilización de las vesículas hacia un nuevo compartimiento localizado en la zona activa de la membrana, denominado **compartimiento proximal**. En este paso las vesículas se anclan a la membrana plasmática mediante la interacción de un grupo de proteínas denominadas SNARE que forman un sistema que permite a las vesículas ser dirigidas hacia un sitio específico de la membrana plasmática y ancladas en él. Algunas de estas proteínas, denominadas v-SNARE (*v* por vesicular), entre las cuales se encuentra la sinaptobrevina, forman un complejo con la membrana de la vesícula y permiten la interacción de éstas con proteínas t-SNARE (*t* por *target*, blanco), localizadas en la membrana plasmática, entre las que se incluye la sintaxina. La sinaptobrevina, la SNAP25 y la sintaxina forman el **complejo fundamental de las proteínas SNARE** para la fusión de vesículas con otras membranas al unirse por sus α- hélices (Fig. 4.21).

También participan proteínas como la proteína Sec6/8 y la munc18 (Sec1), que se unen a la sintaxina en la zona activa de la membrana plasmática y la mantienen en un estado "cerrado" inactivo. A su vez, la sinaptofisina mantiene inactiva a la sinaptobrevina en la membrana vesicular. Para engatillar (*priming*) la fusión vesicular de la membrana se necesita la activación de la sinaptotagmina que se une al complejo SNARE, para lo cual se necesita Ca^{2+} y la interacción con proteínas Rab y GTP. El grupo de vesículas ya activadas constituye el **compartimiento listo para liberar** (RRP, *ready–releasable–pool*). Para la **fusión de la vesícula** se considera que son fundamentales las 3 proteínas SNARE que forman el complejo *trans*-SNARE (complejo proteico en posición *trans*, es decir, la membrana de la vesícula está frente a la membrana plasmática). Este complejo por sí solo es capaz de inducir la fusión de membranas hasta en liposomas, al acercar suficientemente ambas membranas. En células excitables se requiere además la sinaptotagmina activada por Ca^{2+}, que ayuda a que se unan las dos membranas lipídicas, vesicular y plasmática, disminuyendo la barrera de energía libre de las membranas y permitiendo la fusión de los fosfolípidos en un lapso de tiempo de milisegundos. Este mismo proceso ocurre en un lapso de minutos en preparaciones no sinápticas en las cuales no hay sinaptotagmina. Así, la sinaptotagmina activada por el Ca^{2+} dimeriza el complejo SNARE, y lo concentra en la zona activa, aumentando la probabilidad y la rapidez de fusión. Los canales de Ca^{2+} tipo N y P/Q localizados en la cercanía de la sintaxina (un componente del complejo SNARE) garantizan la entrada rápida y en altas concentraciones del Ca^{2+} necesario para inducir la liberación de neurotransmisores de acción rápida. También se ha descrito un mecanismo dependiente de la Ca^{2+}-calmodulina necesario para las fases finales de la exocitosis. Para empezar otro ciclo es necesaria la disociación del complejo SNARE en sus constituyentes por la ATPasa NSF y la α-SNAP.

Sin embargo, todavía existe controversia sobre la secuencia exacta de la cascada de activación de las diversas proteínas que participan en la exocitosis y sobre los tipos de proteínas que participan en los procesos de exocitosis constitutiva y regulada.

La fusión durante la exocitosis puede ser total, con posterior recuperación de las vesículas por endocitosis, o se puede hacer de forma parcial y transitoria, en lo que se ha denominado modalidad *kiss and run* ("beso y escape"). En esta modalidad sólo hay una expulsión parcial del contenido vesicular al espacio extracelular, y las proteínas de la membrana vesicular no llegan a incorporarse a la membrana citoplasmática (Fig. 4.22).

Finalmente, la exocitosis puede ser regulada en el momento de la apertura del poro de fusión y la expansión y salida del contenido vesicular, la cual aparentemente no ocurre por libre difusión, sino por intercambio iónico con la matriz vesicular a través de "hidrogeles poliméricos

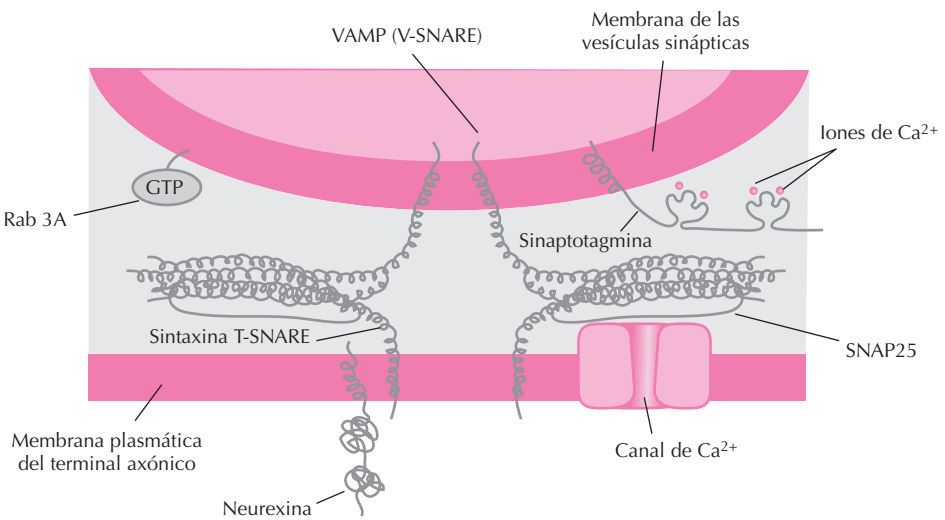


Figura 4.21. Esquema del mecanismo de anclaje de la vesícula sináptica a la membrana plasmática por el sistema de proteínas v-SNARE y t-SNARE.

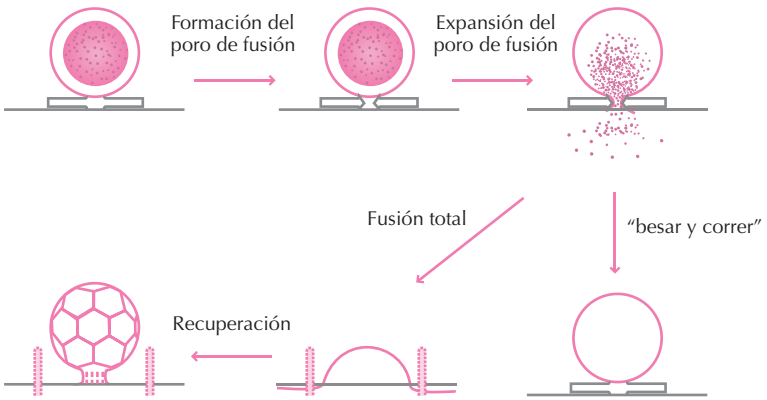


Figura 4.22. Fase final del ciclo exocitótico.

inteligentes" o proteoglucanos. De esta manera, pequeños cambios en la concentración iónica, el pH, etc., en la inmediata cercanía de la vesícula pueden regular la cantidad de material liberado y la rapidez con que se libera.

Una vez que la vesícula se fusiona a la membrana plasmática, es recuperada por **endocitosis.** Para ello y para el posible reciclaje de las vesículas es fundamental que se disocie el complejo SNARE al unirse con proteínas SNAP y con las ATPasas del tipo NSF, con hidrólisis de ATP y la disociación del complejo Rab-GTP. La endocitosis además requiere múltiples pasos, como la formación de vesículas cubiertas con clatrina entre otros.

Los fármacos que inhiben o aumentan la recaptación vesicular del neurotransmisor pueden aumentar o disminuir la cantidad que se libera. Las toxinas tetánica y botulínica, que interfieren en la fusión de vesículas a la membrana celular, bloquean la secreción al inducir la proteólisis de las tres proteínas del complejo básico SNARE.

RECUADRO 4.1

PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA VESICULAR

- **Bomba de protones vacuolar**. Es una ATPasa que al generar un gradiente electroquímico de protones genera la energía para la captura de los neurotransmisores (NT) y mantiene el medio ácido intravesicular (pH de 5.5). Componente mayoritario de las SSV.
- **Transportador de neurotransmisores**. Proteínas con 12 dominios transmembrana. Varían según el tipo de NT clásico; no existen para NT peptídicos. Se encargan de la recaptación del NT en el terminal. Almacenan el NT en altas concentraciones y pueden llegar a 0.6 M, como en el caso de la acetilcolina.

  SV2. Proteína altamente glucosilada. Presenta homología con proteínas transportadoras de bacterias y eucariotas. Posible función de transporte de Cl^-. Recientemente se ha encontrado que se une a la sinaptotagmina.
- **Sinapsina**. Existen varias isoformas y se la considera una ATPasa específica de neuronas. Es fundamental para la unión de las SSV a proteínas del citoesqueleto como la actina/espectrina. Tiene sitios de regulación por fosforilación para una quinasa de la Ca^{2+}-calmodulina (CaMK). Mantiene las vesículas SSV en el **compartimiento de reserva,** cerca de la zona activa de la sinapsis.
- **Proteína-quinasas I y II** dependientes de Ca^{2+}-calmodulina. **(CaMKI y II).** Fosforilan la sinapsina y otras proteínas de la maquinaria exocitótica y regulan negativamente la unión de las SSV a la actina. Se encuentran asociadas a las membranas vesicular y citoplasmática.
- **Sinaptotagminas**. Proteínas con al menos 8 isoformas, presentes en células eucarióticas superiores. Fundamentales para el anclaje y la fusión de las vesículas a zonas activas de la membrana plasmática, por su unión con proteínas específicas de la membrana como canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y la sintaxina del complejo SNARE (receptores del complejo proteico SNAP). También se unen a los fosfolípidos de la membrana. Intervienen en la regulación por el Ca^{2+} de la liberación de neurotransmisor. Presentan 2 dominios de unión para Ca^{++} con una afinidad de 10 uM (C2A ,C2B).
- **Sinaptobrevina (VAMP)**. Es una v-SNARE, es decir una proteína fundamental para el anclaje y la fusión de las vesículas al unirse a proteínas específicas de la membrana plasmática como la sintaxina (o una t-SNARE)

y la SNAP25 formando el complejo básico SNARE. Esta unión le da mayor probabilidad y velocidad al mecanismo de fusión. Todas ellas son altamente conservadas, desde las levaduras hasta los mamíferos, para el proceso de fusión. Estas proteínas forman parte de las denominadas proteínas v-SNARE ó Q-SNARE. Son disociadas e inactivadas por las **toxinas botulínica y tetánica**.

- **Sinaptofisina.** Se une a la sinaptobrevina manteniéndola cerrada e inactiva. Se encuentra altamente concentrada en vesículas SSV y muy poco en las LDCV. Se regula por fosforilación por CaMKII (proteína-quinasa dependiente de Ca-calmodulina).
- **Rabfilina.** Proteína de membrana. Se une a las proteínas rab dependientes de GTP. Presenta sitios de unión a Ca^{2+} y fosfolípidos. Es importante para mantener las vesículas en el compartimiento de reserva.

PROTEÍNAS SOLUBLES ASOCIADAS A LA MEMBRANA PLASMÁTICA

- **Factor sensible a N-etilmaleimida (NSF).** Es una ATPasa soluble fundamental para dirigir el tráfico de vesículas en todas las células eucariotas de diferentes compartimientos.
- **Proteínas solubles unidas a NSF** (**SNAP**). Estas proteínas (NSF y SNAP) activan mediante su unión el proceso de dirección y recirculación de las vesículas (los receptores del complejo proteico SNAP). Así, la SNAP 25 forma junto con una v-SNARE y t-SNARE el **complejo fundamental trans- SNARE** para la fusión de la vesícula. La α-SNAP es otra proteína que se une a su ATPasa NSF y al complejo fundamental SNARE y lo disocia, para de esta manera permitir la recirculación de las vesículas y, en caso de encontrarse en la membrana celular, permitir la endocitosis. La SNAP 25 es hidrolizada en su extremo carboxi-terminal por la toxina botulínica.
- **Sec6/8.** Complejo de 8 proteínas, homólogo a complejos proteicos de las levaduras. Son fundamentales en todas las células para el proceso de dirigir el tráfico de proteínas y vesículas. Se encuentra soluble y ligado a las membranas plasmáticas. Se une a la sintaxina y a la profilina del citoesqueleto.
- **Sec1/Munc18.** Proteínas fundamentales en el proceso de anclaje y fusión de las vesículas. Se unen a las sintaxinas.
- **Munc /Unc13.** Familia de proteínas reguladas por Ca^{++} -calmodulina y diacilglicerol. Son fundamentales en la activación de vesículas glutamatérgicas específicamente. Mantienen inactivada a la sintaxina y con ayuda de la CaMK activan el proceso de unión del complejo t-SNARE con el v-SNARE.
- **Rab.** Son GTPasas monoméricas reguladas por GTP. Son proteínas muy conservadas en la escala evolutiva, desde las levaduras hasta los mamíferos, y se han descrito más de 30 tipos. Le dan especificidad y eficiencia al anclaje y tráfico de las vesículas entre diferentes compartimientos de la célula, aparentemente entre el retículo endoplásmico y el Golgi y el trans-Golgi y la membrana plasmática. La Rab3A es específica de vesículas sinápticas y gránulos secretores y se recicla de la membrana vesicular al citoplasma.

PROTEÍNAS DE LA ZONA ACTIVA DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA

Las estructuras densas de la membrana sináptica están dadas por la presencia de diversas proteínas en la zona activa:

- **Neurexinas.** Existen más de 1000 isoformas de esta familia de las **integrinas**. Se encuentran en el terminal nervioso y tienen funciones de reconocimiento celular y de tráfico de membranas, y facilitan el anclaje específico. Proteínas transmembrana que unen elementos citoplasmáticos a la matriz extracelular.
- **Sintaxinas.** Ampliamente distribuidas. Son proteínas del tipo t-SNARE que desempeñan un papel en el anclaje de las vesículas al unirse con la sinaptobrevina, SNAP25, y son fundamentales para el proceso de fusión formando el **complejo SNARE** (*soluble N-ethylmaleamide-sensitive factor NSF-attachment protein receptor*) que está formado por estas tres proteínas y está altamente conservado, desde las levaduras hasta los mamíferos. Sec6/8/Munc18 se unen a la sintaxina para mantenerla inactivada, y su disociación activa el mecanismo de formación del complejo SNARE. Los canales de Ca^{2+} también se encuentran asociados a la sintaxina y ayudan a su activación. Diferentes **toxinas botulínicas** son capaces de hidrolizar las sintaxinas.
- **Canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje.** Se ha demostrado la presencia de canales de Ca^{2+} en las zonas activas de una sinapsis. Se han descrito diferentes tipos de canales de Ca^{2+} asociados a la sinapsis (N, P/Q).

  t-SNARE. Son diversas proteínas de la membrana plasmática que actúan como receptores específicos para las proteínas homólogas de las vesículas (v-SNARE), como son la sinaptobrevina y la sinaptotagmina. Este

tipo de proteínas son fundamentales para dirigir el tráfico de vesículas entre diferentes compartimientos celulares. Están altamente conservadas, desde las levaduras hasta los mamíferos.

PROTEÍNAS DEL CITOESQUELETO ASOCIADAS A LA ZONA ACTIVA (CAZ)

Estas proteínas forman el andamiaje para que las vesículas se localicen cerca de los sitios activos en diferentes almacenes y puedan ser transportadas eficientemente al sitio activo.

Actina: Proteína del citoesqueleto que forma filamentos; al polimerizarse y formar la F-actina ancla y moviliza vesículas a los sitios activos a través de proteínas específicas como la **vinculina,** la **sinapsina,** la **talina,** la **fodrina**, la **miosina**, etc.

Basson, Picolo: Proteínas que están específicamente asociadas a sinapsis de vesículas claras de alto peso molecular.

Munc 13: Proteína que tiene un sitio de unión para DAG (diacil-glicerol) y 2 sitios C que unen Ca^{2+} dependiente de fosfolípidos. Está presente sólo en algunas sinapsis.

Toxinas que hidrolizan proteínas SNARE .

Toxina tetánica: sinaptobrevina.

Toxina botulínica A - E: SNAP 25.

Toxina botulínica B - D- F - G : sinaptobrevina.

Toxina botulínica C: sintaxina.

BIBLIOGRAFÍA

Aidley DJ. *The Physiology of Excitable Cells*. 3rd edition. Cambridge University Press, 1991.

Alberts J, Lewis R, Roberts W. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. N.Y., Garland Science, 2002.

Coombs JS, Eccles JC, Fatt P. The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneuronal membrane that produce the inhibitory postsynaptic potential. *J Physiol* 1955; 130:326-373.

Eccles JC. *The Physiology of Synapses*. N.Y., Academic Press, 1964.

Fulton JF. *The Physiology of the Nervous System*. 3rd Edition. N.Y., Oxford University Press, 1951.

Hille B. *Ion channels of excitable membranes*. 3rd edition. Sinauer Associates Inc. Sunderland Mass, 2001.

Jack JJ, Redman SJ, Wong K. The components of synaptic potentials evoked in cat spinal motoneurones by impulses in single Ia afferents. *J Physiol* 1981; 321:65-96.

Katz B. *Nerve, Muscle and Synapse*. N.Y., McGraw Hill, 1966.

Katz B. *The release of Neural Transmitter substances*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Ill., 1969.

Katz B, Miledi R. The measurement of synaptic delay and the time course of acetylcholine release at the neuromuscular junction. *Proc Royal Soc London*, 1965; 161: 483-495.

Katz B, Miledi R. The role of calcium in neuromuscular facilitation. *J Physiol* 1968;

195:481-492.

Llinas R, Steinberg IZ, Walton K. Relationship between presynaptic calcium current and postsynaptic potential in squid giant synapse. *Biophysical J* 1981; 33:323-352.

Llinas R, Sugimori M, Simon SM. Transmission by presynaptic spike-like depolarization in the squid *Loligo pealii* giant synapse. *Proc Nat Ac Sci* USA, 1982; 79:2415-2419.

Llinas R, Sugimori M, Silver RB. Microdomains of high calcium concentration in a presynaptic terminal. *Science* 1992; 256:677-679.

Llinas R. La sinapsis gigante del Calamar. En: LaTorre, Lopez-Barneo, Bezanilla, Llinas (eds.). *Biofísica y Fisiología Celular*. Universidad de Sevilla, 1996.

Lodish, Berk, Zipursky, Matsudaira, Baltimore, Darnell. *Molecular Cell Biology*. 4th Edition. N.Y., W.H. Freeman and Co, 2000.

Magleby KL, Stevens CF. The effect of voltage on the time course of end plate currents. *J Physiol* 1972; 223:151-171.

Miledi R. Transmitter release induced by injection of calcium ions into nerve terminals. *Proc Royal Soc London* 1973; 183:41-425.

Nicholls DG. *Proteins, Transmitters and Synapses*. Blackwell. Oxford, 1994.

Nicholls M, Wallace F. *From Neuron to Brain*. 4th edition. Sinauers Associates. Sunderland, Mas, 2001.

Purves A, Fitzpatrick, Katz, LaMantia, McNamara W. *Neuroscience*. 2nd edition. Sinauer Associates Inc. Sunderland, Mass, 2001.

Sperelakis N. *Cell Physiology Source Book*. N.Y., Academic Press, 1995.

Takeuchi A, Takeuchi N. On the permeability of the end-plate membrane current during the action of transmitter. *J Physiol* 1962; 154:52-67.

Uchitel O. Transmisión sináptica. En: LaTorre, Lopez-Barneo, Bezanilla, Llinas (eds.). *Biofísica y Fisiología Celular*. Universidad de Sevilla, 1996.

Uchitel O. Transmisión Sináptica. En: Tresguerres *et al*. *Fisiología Humana*. 2ª Edición. McGraw Hill Interamericana, 1999.

Capítulo 5

Sistema sensorial (sensibilidad somática y visceral)

Carlos Belmonte y Fernando Cerveró

- Fisiología sensorial
- Sensibilidad somatovisceral
- El dolor
- Vías de transmisión de la información somatovisceral
- Procesamiento de la información somatovisceral
- Mecanismos del dolor anormal
- Bibliografía

FISIOLOGÍA SENSORIAL

Los animales, el ser humano incluido, perciben los cambios energéticos que tienen lugar en el medio ambiente o en su medio interno merced a unas estructuras nerviosas especializadas: los receptores sensoriales. Estos receptores sensoriales detectan variaciones energéticas en su entorno, transformándolas en señales eléctricas, inteligibles para el sistema nervioso central (transducción). La posibilidad de captar determinadas formas de energía y no otras condiciona nuestra concepción del mundo externo. Los receptores sensoriales abarcan únicamente un grupo limitado de formas energéticas y, dentro de cada una de éstas, el rango de detección es relativamente reducido. Así, la visión humana cubre solamente una parte estrecha del espectro electromagnético, entre 350 y 800 nanómetros. Como consecuencia, los seres humanos no vemos la luz ultravioleta ni los rayos X; tampoco somos capaces de percibir campos magnéticos o eléctricos, la polarización de la luz o los ultrasonidos.

Sin embargo, no ocurre igual en todas las especies animales. Para una determinada forma de energía, el rango de trabajo de los receptores sensoriales de las diferentes especies no es el mismo. Por ejemplo, las abejas ven la luz polarizada, que utilizan para su orientación. Muchos insectos perciben la luz ultravioleta y los perros oyen ultrasonidos indetectables por el ser humano.

El mensaje sensorial producido por la acción del estímulo adecuado sobre cada uno de los distintos tipos de receptores es a su vez procesado y filtrado por el sistema nervioso central, de forma que se elabora con todo ello una imagen final del medio externo e interno que recoge solamente sus aspectos más relevantes para la supervivencia del individuo y la especie.

El procesamiento de la información sensorial por el sistema nervioso para construir tal imagen supone la existencia de vías sensoriales con un elevado grado de selectividad, velocidad de transmisión, sensibilidad y seguridad en el mantenimiento de las características principales del mensaje. Éste, sin embargo, va a ser modulado por el sistema nervioso central, de manera que las sensaciones y percepciones finales estarán condicionadas por esa acción central. Así por ejemplo, la percepción dolorosa varía de forma notable en función de la gravedad o la amenaza del estímulo lesivo.

El propósito de la fisiología sensorial es estudiar los mecanismos que permiten al organismo la detección de los estímulos físicos, el modo de operación de las vías nerviosas sensoriales que transmiten la información sobre tales estímulos a la corteza cerebral, y el procesamiento por ésta de dicha información sensorial. La fisiología sensorial se ocupa también del estudio de las relaciones entre los estímulos físicos y las sensaciones por ellos evocadas. La primera parte, en la que se emplean métodos propios de la Fisiología, constituye la llamada fisiología sensorial objetiva. El análisis de las interpretaciones que el hombre hace de los fenómenos externos es el objeto de la llamada fisiología sensorial subjetiva o psicofísica.

Sensación y percepción

La estimulación de los receptores sensoriales conduce finalmente a **impresiones sensoriales** de carácter subjetivo. La suma de diversas impresiones sensoriales constituye una **sensación**. Cuando esta sensación procede de la activación de un solo tipo de receptor sensorial se habla de sensaciones primarias. Por ejemplo, la sensación de calor. Las sensaciones provocadas por la excitación de varios tipos de receptores sensoriales se denominan mixtas. Así, las sensaciones de rugosidad de una superficie o de peso de un objeto se construyen con la adición de diversas impresiones sensoriales, generadas en poblaciones separadas de receptores sensoriales. Por otro lado, una sensación se acompaña de una interpretación, tras su contraste con experiencias previas, dando lugar a lo que se denomina una **percepción**. El olor a rosas o la suavidad de la seda son ejemplos de percepciones sensoriales.

Características de las sensaciones

Para definir una sensación se recurre a una serie de parámetros. Las impresiones sensoriales originadas en un tipo específico de receptor sensorial constituyen una **modalidad** (por ejemplo, el gusto). Dentro de esa modalidad se distinguen **cualidades**. Así, los sabores amargo, salado, dulce o ácido son cualidades del gusto. Estos elementos son los que permiten identificar el estímulo. La sensación está definida además por su **intensidad** y por sus **dimensiones espaciales y temporales** que llevan a la cuantificación de dicho estímulo y a la distinción entre estímulos de la misma cualidad en función de su localización, amplitud, extensión y curso temporal. Finalmente, la sensación posee una **dimensión afectiva** que puede otorgarle un carácter placentero o displacentero.

Detección periférica de los estímulos: los receptores sensoriales

Las membranas de muy variados tipos celulares sufren cambios moleculares que modifican su permeabilidad a algunos iones, en respuesta a una variación energética de su entorno inmediato llamada **estímulo**. En un sentido amplio, se denomina **receptor** a toda estructura especializada en la detección de un estímulo y en su transformación (transducción) en señales eléctricas, de manera que éstas constituyan un mensaje comprensible para otras células u otros componentes subcelulares dentro de la propia célula. Esta definición abarcaría no sólo a los receptores sensoriales, sino también a los sinápticos y en gran medida a los hormonales. Con un criterio más restringido, los **receptores sensoriales** son células situadas en lugares estratégicos de la superficie o el interior de nuestro organismo, con porciones de su membrana especializadas en la transducción de muy variadas formas de energía (electromagnética, térmica, mecánica o química). Algunos autores han propuesto emplear el término **sensor** para referirse a

la porción de la membrana de una célula receptora, especializada en la transducción de los estímulos en excitación nerviosa. Las células sensoriales se localizan a veces en estructuras complejas (por ejemplo, el ojo o el oído) encargadas de facilitar el acceso hasta ellas del estímulo adecuado. Se habla entonces de **órganos sensoriales**.

Especificidad de los receptores sensoriales

Un tipo determinado de receptor sensorial es capaz de responder de modo preferente a una o a pocas formas de energía estimulante o a un parámetro de variación de esa energía (ejemplo: desplazamiento mecánico absoluto, velocidad, aceleración, etc.). Para ese estímulo el receptor presenta un umbral de sensibilidad por debajo, en varios órdenes de magnitud, del que tienen otras membranas no receptoras, o del que posee ese mismo receptor para formas distintas de energía. Se dice pues que los receptores sensoriales presentan **especificidad** para su estímulo adecuado.

Es importante distinguir entre esta especificidad biofísica para una forma particular de energía estimulante, que se da en grado variable en los distintos tipos de receptores, y la especificidad de la sensación, que evoca la estimulación de un tipo determinado de receptor sensorial. Este segundo aspecto fue recogido en la «ley de las energías nerviosas específicas» propuesta en 1840 por el fisiólogo alemán Johannes Müller, quien afirmaba que «nuestras percepciones sensoriales están determinadas por los órganos sensoriales que poseemos. Percibimos el mundo a través de la ventana de nuestros sentidos». Según este concepto, la excitación de un tipo dado de receptor evoca la sensación correspondiente a una determinada modalidad sensorial, incluso cuando el estímulo empleado no es el adecuado. El «ver las estrellas» cuando se recibe un golpe en el ojo (estímulo mecánico de los fotorreceptores) es un ejemplo clásico de esta especificidad de la sensación evocada por el estímulo de un tipo dado de receptor sensorial.

Clasificación de los receptores sensoriales

Los receptores sensoriales pueden clasificarse con distintos criterios. El más obvio se basa en el tipo de sensación evocada por su excitación, habiéndose distinguido tradicionalmente los receptores de la visión, la audición, el olfato, el gusto y el tacto, de acuerdo con los clásicos «cinco sentidos». Esta clasificación resulta inadecuada desde el momento en el que la psicofísica establece la existencia de otras modalidades sensoriales independientes, además de las mencionadas, como son por ejemplo el sentido de posición de nuestras articulaciones, el picor o el dolor.

Atendiendo al lugar de origen de los estímulos, Sherrington distinguió entre los receptores que detectan estímulos en la superficie externa del cuerpo, **exteroceptores** (todos los receptores de la piel y las mucosas), los que detectan estímulos distantes, **telerreceptores** (por ejemplo, los del olfato, el tacto o la visión), los que son estimulados por modificaciones en nuestro propio cuerpo (músculos, tendones y articulaciones), **propioceptores**, y los que responden a estímulos internos, que actúan sobre las vísceras, **interoceptores o viscerоceptores**.

Existe una clasificación alternativa, basada en la forma de energía que constituye el estímulo adecuado del receptor, establecida por Mountcastle. De acuerdo con este criterio, pueden distinguirse receptores que responden a la energía mecánica (**mecanorreceptores**), a estímulos térmicos (**termorreceptores**), a la acción de sustancias en solución (**quimiorreceptores**), a ondas electromagnéticas (**fotorreceptores, electrorreceptores**). La Tabla 5.1 resume las propiedades biofísicas de estos tipos de receptores, su localización, y las modalidades de sensación que evoca su estímulo (Tabla 5.1)

Características morfofuncionales de los receptores sensoriales

Los receptores sensoriales están constituidos en unos casos por células receptoras especializadas, asociadas a ter-

Tabla 5.1. Clasificación de los receptores sensoriales. Con asterisco se marca la información sensorial no consciente

Energía	Tipo	Localización	Sensación
Fuerza mecánica	Mecanorreceptor	Piel y tejidos subcutáneos	Tacto, presión, cosquilleo
		Articulaciones, músculos, recept. vestibulares.	Sentido, posición y movimiento
		Cóclea	Audición
		Vísceras	Distensión
		Vasos	Presión sanguínea*
		Músculos, tendones	Elongación*
Luz	Fotorreceptor	Retina	Visión
Calor	Termorreceptor	Piel	Calor, frío
Sustancias en solución	Quimiorreceptor	Mucosa olfatoria, papilas gustativas, arterias	Olfato, gusto, PO2, PCO2, pH*
Fuerzas mecánicas, calor o frío extremos, ciertas sustancias químicas	Nociceptor	Piel, vísceras, músculos, articulaciones, vasos	Dolor

minaciones nerviosas sensoriales y eventualmente agrupadas en órganos sensoriales (p. ej., las células de la cóclea o las de las papilas gustativas). Estas células, de carácter no neural, actúan como transductoras del estímulo, informando del mismo a las neuronas sensoriales primarias a través de mecanismos sinápticos. Estos receptores, formados por el conjunto célula receptora-terminación nerviosa sensorial, reciben el nombre de **receptores sensoriales secundarios**. Cuando las propias terminaciones nerviosas de las neuronas sensoriales actúan directamente como sensores, se habla de **receptores sensoriales primarios** (Fig. 5.1).

Los receptores primarios tienen con frecuencia estructuras celulares a su alrededor (p. ej., los corpúsculos de Paccini o los de Krause), pero el papel de éstas no es la transducción del estímulo sino la modificación (amplificación o filtrado) de alguno de los componentes del mismo.

El diámetro de los axones de las neuronas sensoriales primarias con terminaciones periféricas receptoras varía en los distintos tipos de receptores sensoriales. En un extremo están los que poseen fibras mielínicas gruesas, del grupo A-α o β (p. ej., algunos tipos de mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral o las fibras anuloespirales de los husos musculares). En el otro se encuentran los receptores sensoriales constituidos por fibras amielínicas (algunos tipos de mecanorreceptores y termorreceptores cutáneos, la mayoría de los nociceptores cutáneos y viscerales). El tamaño del axón influye no solamente en la velocidad de llegada de la información sensorial al SNC, sino también en las características de la descarga nerviosa evocada por un estímulo dado (frecuencia máxima, adaptación, fatiga).

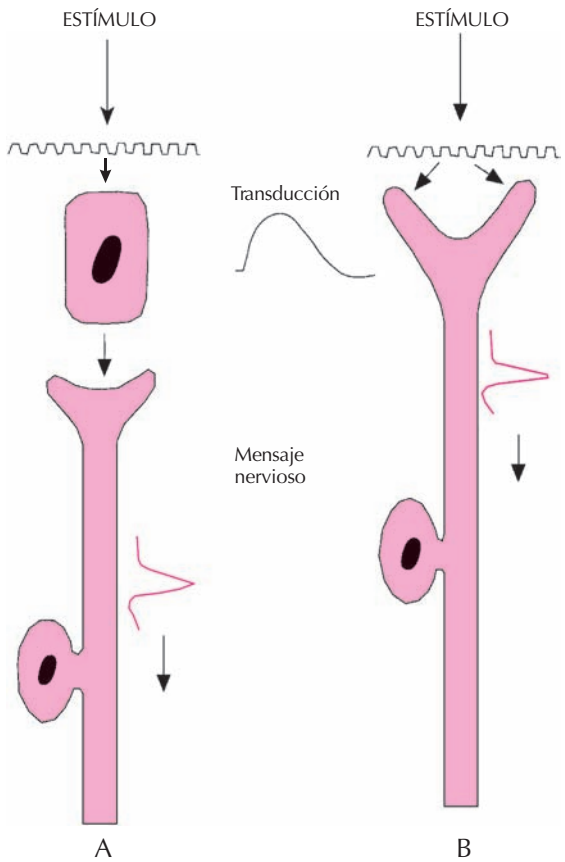


Figura 5.1. Representación esquemática de un receptor sensorial secundario (*A*) y de un receptor primario (*B*). En el primer caso, el proceso de transducción tiene lugar en la célula receptora. En el receptor primario, la porción más periférica de la neurona sensorial actúa como zona transductora (sensor).

Etapas de la transducción sensorial

La transducción sensorial se inicia con una serie de procesos fisicoquímicos inducidos por la acción del estímulo sobre la membrana del sensor, que conducen a la apertura o cierre de canales iónicos en el área estimulada y como consecuencia a una transferencia de cargas a través de la membrana (corriente generadora). Esta despolarización local (potencial generador o de receptor) se propaga electrotónicamente a las áreas vecinas. Cuando el sensor es una célula no neural, su despolarización se transmite a las terminaciones nerviosas sensoriales que la inervan, bien mediante la liberación por la célula receptora de un neurotransmisor, bien por propagación eléctrica a través de sinapsis eléctricas. En los receptores sensoriales primarios, el potencial generador en el terminal nervioso provoca una despolarización de las zonas del axón situadas más centralmente. En el primer nodo de Ranvier esta despolarización local determina la apertura de canales de Na^+ y la producción de potenciales de acción conducidos, que se propagarán sin decremento a lo largo del axón hacia las terminaciones centrales de la neurona sensorial (véase Capítulo 3). La Figura 5.2 resume las etapas del proceso de transducción. Las características espaciotemporales y de intensidad del estímulo se reflejarán en la amplitud y duración del potencial generador y por ende en la frecuencia de disparo de potenciales de acción. La correspondencia entre los parámetros del estímulo, la amplitud del potencial generador y la frecuencia de disparo de potenciales de acción se refleja en la Figura 5.3, donde se muestra que existe entre ellos una relación de proporcionalidad directa.

Mecanismos de transducción

Los mecanismos por los que la permeabilidad iónica de la membrana receptora se modifica de modo específico por aplicación de un estímulo dado se conocen de modo incompleto. En el caso de la energía mecánica, se han descrito en neuronas sensoriales primarias «canales de distensión», que responderían a la deformación de la membrana celular con un aumento de la permeabilidad a cationes monovalentes (Na^+ y K^+). Tales canales parecen estar presentes en células mecanorreceptoras de la cóclea y presumiblemente en las terminaciones nerviosas mecanorreceptoras y serían responsables del potencial generador, ya que el aumento simultáneo de la permeabilidad iónica a Na^+ y K^+ tendería a llevar el potencial de membrana a un

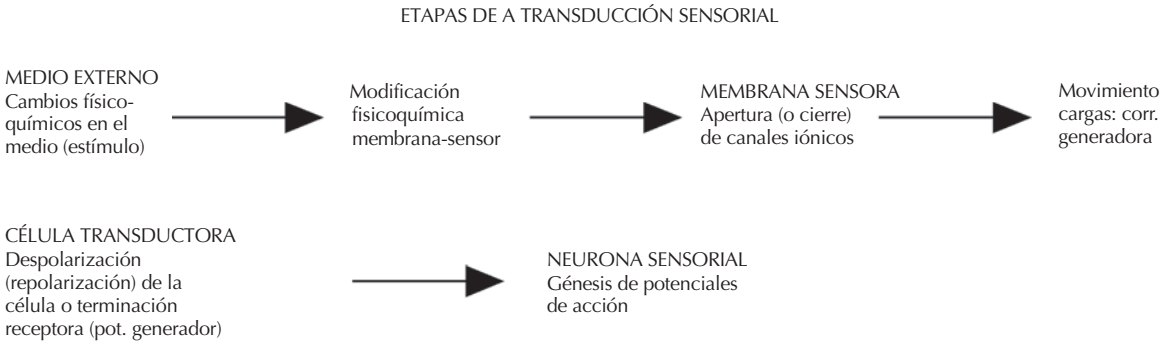


Figura 5.2. Etapas de la transducción sensorial (véase texto).

valor cercano a cero, que es el valor al que se dirige el potencial generador en el corpúsculo de Paccini cuando es estimulado mecánicamente. En la transmisión, filtrado y amplificación de la energía mecánica hasta el canal iónico parecen desempeñar un papel importante algunas proteínas unidas a la membrana y las proteínas del citoesqueleto de la célula receptora.

En las membranas receptoras sensibles a otras formas de energía, los canales implicados en la transducción parecen ser distintos; así, los quimiorreceptores arteriales detectan los cambios en la presión parcial de O_2 a través de un canal de K^+ cuya apertura estaría regulada por la PO_2; los fotorreceptores de los mamíferos disponen de canales catiónicos activados por GMPc. La luz, al actuar sobre el pigmento visual, acaba reduciendo los niveles citoplasmáticos de GMPc. Esto da lugar al cierre de los canales GMPc-dependientes y con ello a una interrupción en la entrada de Na^+ y Ca^+ al interior del fotorreceptor, con lo que éste se hiperpolariza. Un mecanismo similar con canales AMPc-dependientes parece mediar la despolarización de los cilios de las neuronas sensoriales de la mucosa olfatoria por acción de las sustancias olorosas. Finalmente, en el caso de los termorreceptores se ha sugerido que la temperatura afectaría directamente a la bomba de Na^+/K^+ y a las per-

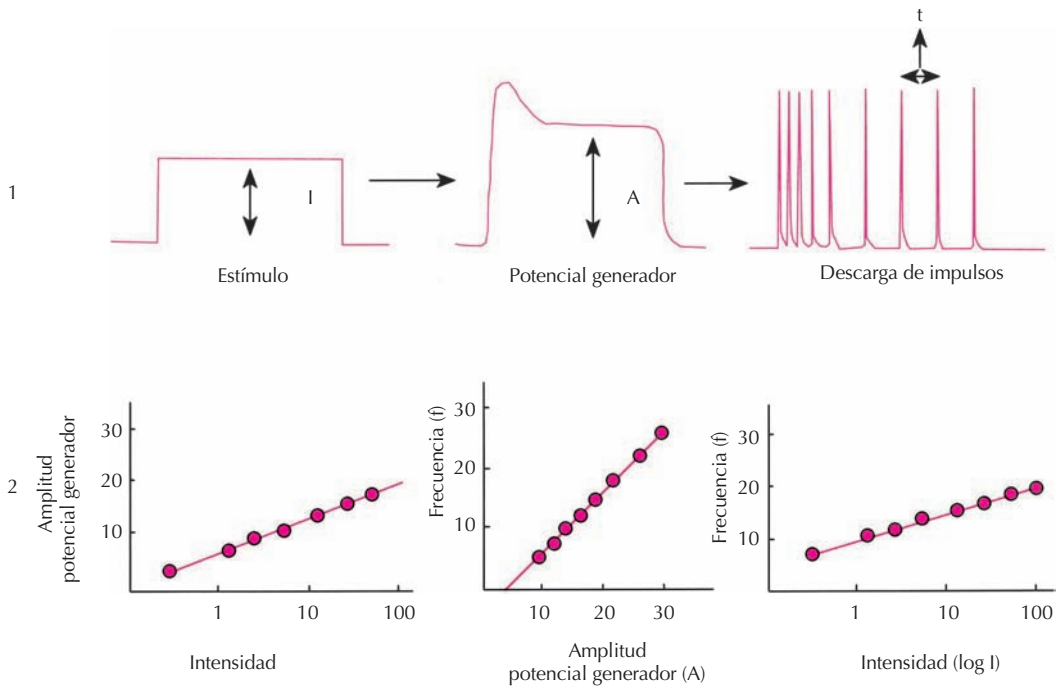


Figura 5.3. Relación entre la amplitud del estímulo, la amplitud del potencial generador y la frecuencia de disparo de potenciales de acción. La parte superior (1) de la figura muestra los trazados obtenidos en cada etapa de la traducción. La inferior (2), la relación lineal existente entre intensidad del estímulo (I), amplitud del potencial generador (A) y frecuencia de descarga (f).

meabilidades de la membrana a estos dos iones y a Ca^{2+}. Dado el reducido volumen de las terminaciones nerviosas termorreceptoras, la interrupción de la bomba electrogénica de Na^+/K^+ y la modificación de las conductancias iónicas produciría rápidamente una despolarización.

Descarga repetitiva

El potencial generador producido por el estímulo en la terminación nerviosa receptora de una neurona sensorial tiene una amplitud máxima y una velocidad de ascenso que son directamente proporcionales (dentro de ciertos límites) a la intensidad del estímulo. El flujo de corriente desde la zona despolarizada por el estímulo hacia el primer nodo de Ranvier también es proporcional a la amplitud del potencial generador. Tradicionalmente, se considera que la membrana del nodo de Ranvier es el primer punto de la terminación nerviosa sensorial periférica dotado de propiedades autorregenerativas y capaz por ello de producir potenciales de acción. Cuando la despolarización de la membrana del nodo de Ranvier alcanza el umbral, se dispara un potencial de acción. Si, tras producirse este primer impulso nervioso, persiste el flujo de corriente despolarizante desde el sensor, se generará un segundo potencial de acción, un tercero, etc. y la descarga de impulsos seguirá mientras continúe el flujo de corriente desde el terminal despolarizado por el estímulo hasta la primera zona de la fibra nerviosa con propiedades regenerativas. La frecuencia de tal descarga de impulsos depende de la magnitud del potencial generador, que determina el flujo de corriente entre ambos puntos y con ello la velocidad a la que se alcanza el umbral de disparo (Fig. 5.4). También estará condicionada por la excitabilidad de la membrana donde se genera el potencial de acción, ya que éste no puede presentarse si la fibra se encuentra en período refractario absoluto o requerirá mayor transferencia de corriente despolarizante si se halla en período refractario relativo.

Adaptación y fatiga

En algunos receptores, como por ejemplo los receptores de estiramiento de los músculos, los receptores articulares o los termorreceptores, la descarga de impulsos alcanza un máximo en el momento de aplicar el estímulo y luego se mantiene a niveles ligeramente más bajos en tanto persiste éste. Son los denominados **receptores tónicos o de adaptación lenta**. Otros tipos de receptores, como los de Meissner o los corpúsculos de Paccini, disparan solamente uno o pocos impulsos en el momento de aplicar el estímulo, y se silencian a continuación, por lo que reciben el nombre de **receptores fásicos o de adaptación rápida** (Fig. 5.5). Las diferencias de adaptación entre los diferentes tipos de receptores se deben en parte a las propiedades intrínsecas de la membrana del sensor, pero también a las estructuras que rodean a la terminación nerviosa, que actuarían en algunos casos como filtros para la llegada eficaz de la energía estimulante al sensor. Un

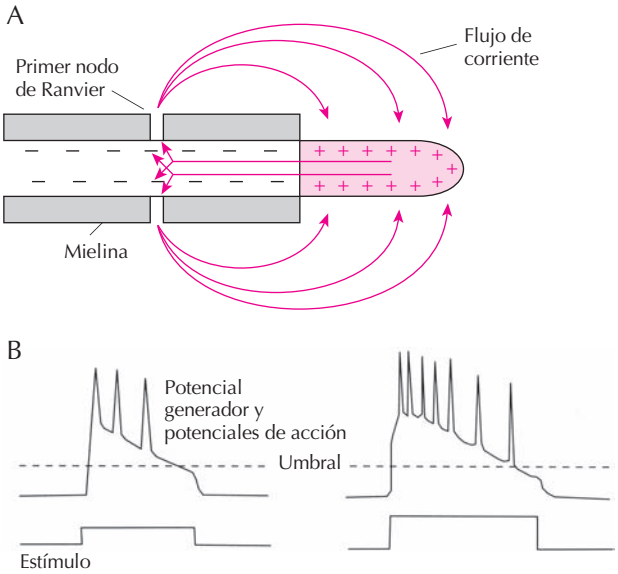


Figura 5.4. *A.* Esquema del flujo de corriente entre la membrana sensora despolarizada por el estímulo, pero carente de propiedades regenerativas y el primer nodo de Ranvier, donde se inicia el potencial de acción. *B.* Cuando el potencial generador (trazo superior) evocado por un estímulo (trazo inferior) sobrepasa el umbral de disparo (línea discontinua), se produce una secuencia de potenciales de acción, cuya frecuencia es proporcional a la amplitud del estímulo.

ejemplo típico lo constituye el corpúsculo de Paccini. Es éste un mecanorreceptor fásico, ya que responde a una deformación sostenida con un solo impulso nervioso en el momento de la aplicación del estímulo y otro al retirar éste. En el corpúsculo de Paccini, la terminación nerviosa se encuentra recubierta de una cápsula formada por varias capas de tejido conectivo. Cuando el receptor está intacto, se observa efectivamente que una deformación mantenida produce un potencial generador transitorio, que aparece con la aplicación y con el cese del estímulo. Si se retira mediante microdisección la cápsula que recubre la terminación, la estimulación provoca una despolarización sostenida (Fig. 5.6). Es evidente que las variadas estructuras que rodean a las terminaciones nerviosas receptoras tienen como finalidad seleccionar algunos componentes del estímulo, presumiblemente aquellos que son más relevantes para la función que desempeña el receptor.

Además de la adaptación, que refleja la capacidad de un receptor de codificar un estímulo sostenido, los receptores pueden presentar **fatiga**, es decir, agotamiento de su respuesta con estímulos repetidos. La fatigabilidad de los receptores varía según el tipo de receptor de que se trate, y dentro de un tipo determinado es mayor en terminaciones nerviosas muy finas y con estímulos de intensidad elevada. Probablemente refleja una incompleta repolarización de la terminación nerviosa que la hace progresivamente inexcitable a medida que se suceden los estímulos.

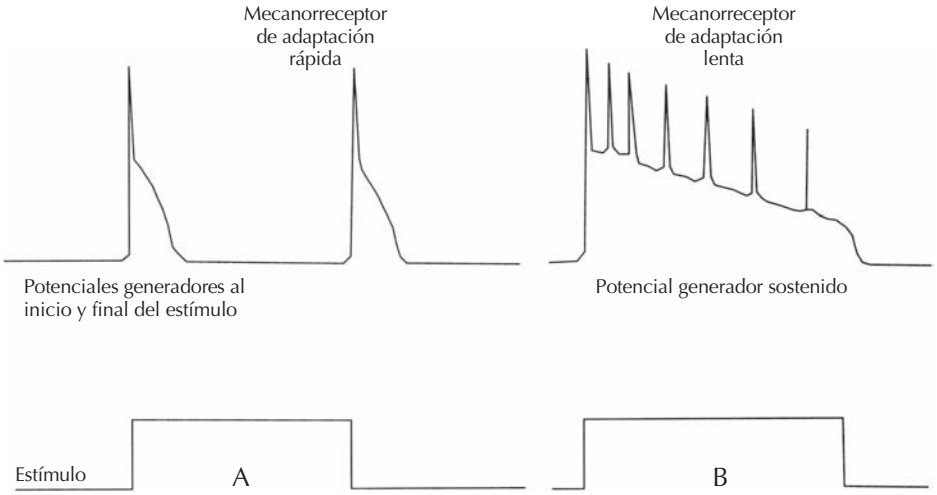


Figura 5.5. Diferencias entre mecanorreceptores de adaptación rápida y lenta. Frente a un estímulo de larga duración, los receptores de adaptación rápida (*A*) experimentan una despolarización transitoria en el momento de la aplicación y la retirada del estímulo, que origina un solo potencial de acción. Los receptores de adaptación lenta (*B*) muestran un potencial generador sostenido que da lugar a una descarga mantenida de impulsos nerviosos.

Modulación de la actividad de los receptores sensoriales

La excitabilidad de las terminaciones nerviosas sensoriales o de las células receptoras puede ser modificada. En unos casos, ello tiene lugar de manera directa, como ocurre con las células mecanorreceptoras de la cóclea o los fotorreceptores, que reciben inervación eferente de neuronas que modulan su excitabilidad. Otras veces, la sensibilidad del receptor se modifica indirectamente, por ejemplo haciendo mas rígidas las estructuras cuyo estiramiento excita al receptor, como ocurre con la inervación eferente de los husos musculares o la simpática de los barorreceptores arteriales. Finalmente, la liberación de sustancias químicas por células vecinas puede variar la excitabilidad del sensor, como es el caso de los mediadores de la inflamación sobre los nociceptores.

SENSIBILIDAD SOMATOVISCERAL

Con criterios embriológicos se ha distinguido entre la sensibilidad de las estructuras derivadas de la somatopleura (sensibilidad somática o somestesia) y la sensibilidad de las estructuras provenientes de la visceropleura (sensibilidad visceral). La sensibilidad somática incluye la de la piel

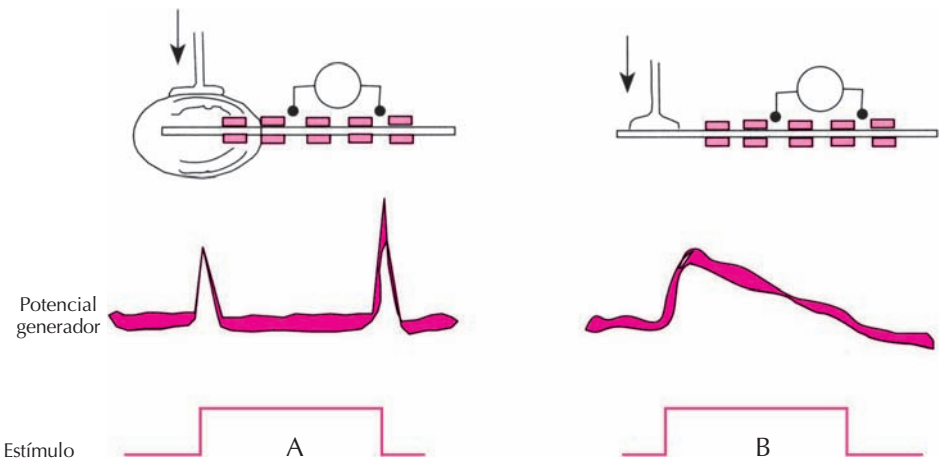


Figura 5.6. Experimento que muestra el papel de la cápsula del corpúsculo de Paccini en la transmisión del estímulo mecánico. *A*. Respuesta del receptor intacto. *B*. Respuesta tras la eliminación quirúrgica de la cápsula.

y las mucosas (sensibilidad somática superficial) y la de músculos y tendones, fascias, huesos y articulaciones (sensibilidad somática profunda). La sensibilidad visceral corresponde a la de las vísceras toracoabdominales.

Sensibilidad somática

Dentro de la sensibilidad somática se distinguen diferentes modalidades: mecanorrecepción cutánea, termorrecepción cutánea, sentido de posición, movimiento y fuerza, y dolor somático.

Mecanorrecepción cutánea

Los estímulos mecánicos no lesivos que actúan sobre la piel producen sensaciones mecánicas. Esta sensación puede subdividirse en distintas cualidades, en función de las clases de mecanorreceptores cutáneos implicados en la génesis de la sensación. Así, dentro de la mecanorrecepción cutánea se distinguen las cualidades de tacto, presión, vibración y cosquilleo.

Características psicofísicas de la sensación mecánica

La sensación evocada por un estímulo mecánico de la piel posee un umbral de intensidad, que se define en términos psicofísicos como el grado de indentación de la piel al cual el sujeto detecta el 50% de una serie de estímulos iguales. El umbral de intensidad puede medirse de modo experimental en términos de fuerza, empleando dispositivos que ejercen una fuerza constante sobre la piel, con independencia de la deformación que esa fuerza produzca. Este valor se expresa en milinewtons (mN). También puede valorarse el umbral como el desplazamiento mínimo necesario para evocar la sensación; en tal caso se utiliza un instrumento que desplaza la piel una distancia fija, expresada en micrómetros, desarrollando para ello la fuerza que sea necesaria en cada caso. En la práctica clínica humana, el umbral de fuerza se mide mediante los llamados «pelos de von Frey», que consisten en filamentos de nailon de longitud y diámetro variables. Con la punta se comprime la piel hasta que el filamento se dobla, lo que ocurre a un valor de fuerza determinado por la longitud y el diámetro del filamento.

La exploración de la sensibilidad mecánica de la piel permite observar que ésta posee zonas que responden a la presión (puntos táctiles) y otras que no lo hacen. La densidad de tales puntos táctiles está asociada a la de la inervación sensorial mecanorreceptora, y es máxima en algunas zonas del cuerpo, como los labios o las yemas de los dedos, y mínima en otras, como la espalda o los muslos. Cuando se explora la sensibilidad de un punto táctil determinado, empleando fuerzas o indentaciones de valor creciente, es posible establecer el umbral de sensibilidad, que puede corresponder a desplazamientos de la piel de menos de 10 micras en las zonas de máxima sensibilidad antes mencionadas (Fig. 5.7).

La discriminación mecanorreceptora incluye no sólo la detección de un estímulo aislado, sino también la discriminación de dos estímulos separados en el espacio o en el tiempo. Tal capacidad es la que permite identificar estímulos cambiantes espacial y temporalmente, y contribuye a obtener sensaciones complejas de textura, contornos, etc. La capacidad de discriminación espacial se explora de modo simple utilizando un compás con dos puntas que se aplican simultáneamente sobre la piel, juntándolas cada vez más hasta que el sujeto las percibe como un estímulo único. La distancia entre las puntas en ese momento mide la capacidad de discriminación de dos puntos. Este valor oscila entre 2 mm en la yema de los dedos, hasta 40 mm en la espalda. Esta prueba no refleja, sin embargo, la amplia capacidad humana de percibir dos estímulos mecánicos de la piel como separados, y cuando se emplean procedimientos psicofísicos mas refinados (discriminación táctil de hendiduras, tramas geométricas o letras en relieve), puede apreciarse una discriminación entre dos puntos de 0.8 mm. Estas posibilidades mejoran si se permite al sujeto deslizar la piel, por ejemplo la yema del dedo, sobre la superficie explorada, lo que determina el reclutamiento de mayor número de unidades sensoriales y un procesamiento más detallado de la información periférica por el sistema nervioso central (Fig. 5.7). Esto indica que la discriminación mayor se obtiene con variaciones del estímulo (detección de contraste) más que por el valor absoluto de dicho estímulo. Ello es consecuencia de los mecanismos de discriminación de la información sensorial que posee el SNC (véase «procesamiento de la información somatovisceral»).

Mecanorreceptores cutáneos

Los estudios histológicos de la piel permitieron establecer la existencia de distintos tipos morfológicos de terminaciones nerviosas en la piel. Durante muchos años se intentó establecer una correlación entre la morfología de tales terminaciones y una modalidad sensorial determinada (clasificación de von Frey). Hoy día está claro que todos los tipos morfológicos de terminaciones sensoriales especializadas de la piel y del tejido subcutáneo (corpúsculos de Meissner, Ruffini, Merkel, Paccini) son mecanorreceptores, y que las especializaciones alrededor de su terminación nerviosa sirven fundamentalmente para determinar algunas propiedades funcionales en cuanto a su adaptación y rango de sensibilidad al estímulo mecánico.

Así pues, resulta más apropiado clasificar los mecanorreceptores cutáneos con un criterio funcional, y para ello se utiliza su grado de adaptación a un estímulo sostenido. Los **mecanorreceptores de adaptación lenta** (detectores de desplazamiento) responden durante el desplazamiento de la piel con una descarga de impulsos nerviosos de frecuencia proporcional a la velocidad del mismo y mantienen una frecuencia de disparo estable en

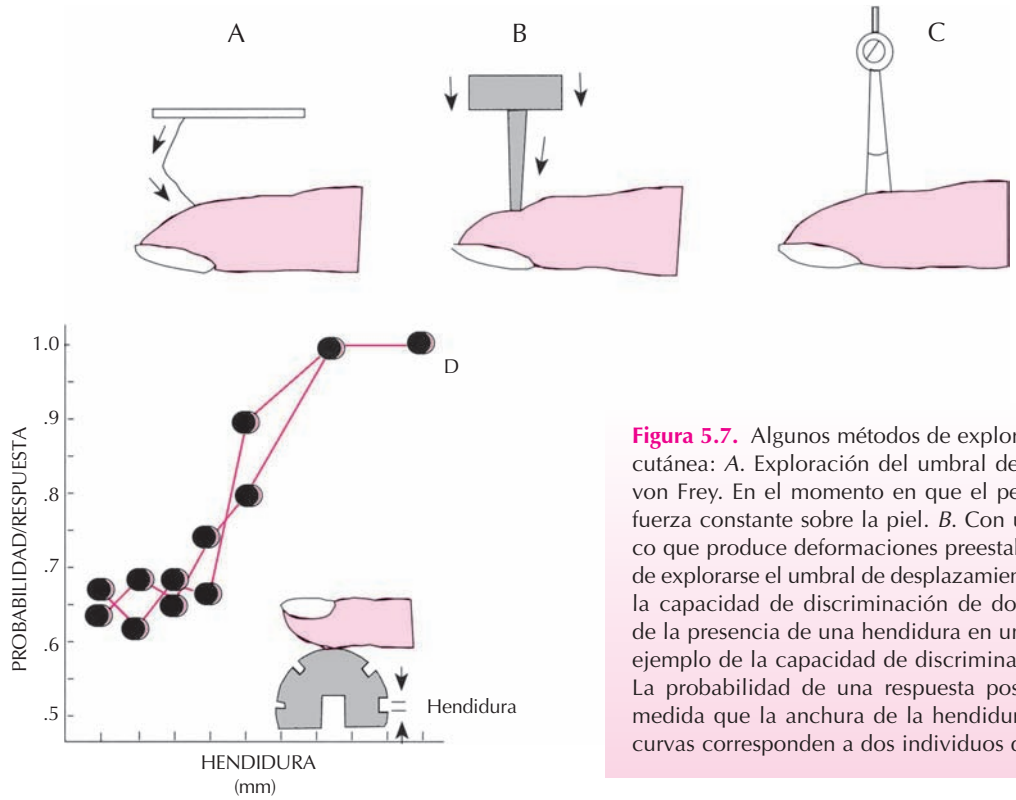


Figura 5.7. Algunos métodos de exploración de la sensibilidad cutánea: *A*. Exploración del umbral de fuerza con un pelo de von Frey. En el momento en que el pelo se dobla, ejerce una fuerza constante sobre la piel. *B*. Con un dispositivo electrónico que produce deformaciones preestablecidas de la piel, puede explorarse el umbral de desplazamiento. *C*. Determinación de la capacidad de discriminación de dos puntos. *D*. Detección de la presencia de una hendidura en una rueda dentada, como ejemplo de la capacidad de discriminación mecanorreceptora. La probabilidad de una respuesta positiva va aumentando a medida que la anchura de la hendidura va siendo mayor. Las curvas corresponden a dos individuos diferentes.

tanto persiste el estímulo. Al igual que en otros receptores, esta frecuencia es proporcional a la amplitud del estímulo, es decir, el grado de deformación de la piel, de acuerdo con la ecuación: $f = aD^b$, donde f es la frecuencia de descarga y D el grado de indentación de la piel.

Existen dos tipos de mecanorreceptores de adaptación lenta. El primero lo constituyen los corpúsculos de Merkel, formados por terminaciones nerviosas de un axón mielínico grueso, cuyas ramificaciones terminan en contacto con las células de Merkel, situadas en la epidermis de la piel lampiña, es decir, sin pelo (Figura 5.8), formando un abultamiento, visible macroscópicamente en la superficie cutánea de algunos animales como el gato. Estos receptores carecen de actividad espontánea en reposo, alcanzan frecuencias de descarga muy altas, su actividad tónica es irregular y se adaptan más rápidamente que los corpúsculos de Ruffini (véase más adelante). La microestimulación de fibras aferentes conectadas con receptores de Merkel en el hombre produce sensaciones elementales de contacto.

El segundo grupo de mecanorreceptores de adaptación lenta lo forman los corpúsculos de Ruffini, que se localizan en la dermis de la piel hirsuta (con pelo) y también de la lampiña (Fig. 5.8). Poseen actividad espontánea en ausencia de estímulo y responden al estiramiento o deformación de la piel con una descarga regular, proporcional a la intensidad del estímulo. Sus axones son gruesos, de velocidad de conducción en el rango A-β. Como propiedad singular, cabe señalar su relativa sensibilidad a las bajas temperaturas, de modo que el frío aumenta su frecuencia de descarga para un estímulo dado. Esta propiedad explica la llamada ilusión de Weber, según la cual un objeto frío parece más pesado que otro caliente del mismo peso. Sorprendentemente sin embargo, la microestimulación de fibras aferentes

Los **mecanorreceptores de adaptación rápida** (detectores de velocidad) se caracterizan funcionalmente por responder a una indentación cutánea con un tren de impulsos que codifica la velocidad del movimiento en la frecuencia de descarga. En tanto la piel se está deformando, el receptor responde, pero deja de hacerlo en el momento en que esta deformación se mantenga a un valor constante. A mayor velocidad de indentación cutánea, mayor frecuencia de disparo. Son mecanorreceptores de adaptación rápida los corpúsculos de Meissner, formados por terminaciones nerviosas encapsuladas de fibras mielínicas gruesas, localizadas en las papilas dérmicas que rellenan las concavidades entre las crestas epidérmicas en la piel lampiña (Fig. 5.9). En la piel hirsuta de los felinos, pero no de los primates, se encuentra otro tipo de mecanorreceptor de adaptación rápida encapsulado, el corpúsculo de Krause, similar morfológicamente al corpúsculo de Ruffini. La microestimulación en seres humanos de los receptores de adaptación rápida provoca una sensación de «aleteo» sobre la piel. También en la piel hirsuta se encuentran los receptores de los folículos pilosos, constituidos por fibras mielínicas, enrolladas alrededor de la raíz del pelo y que disparan con el movimiento de éste. Se han distinguido funcionalmente varios subtipos de receptores pilosos (D,G,T), de acuerdo con su velocidad de conducción (entre la de las fibras A-β y las A-δ), su patrón de respuesta y el

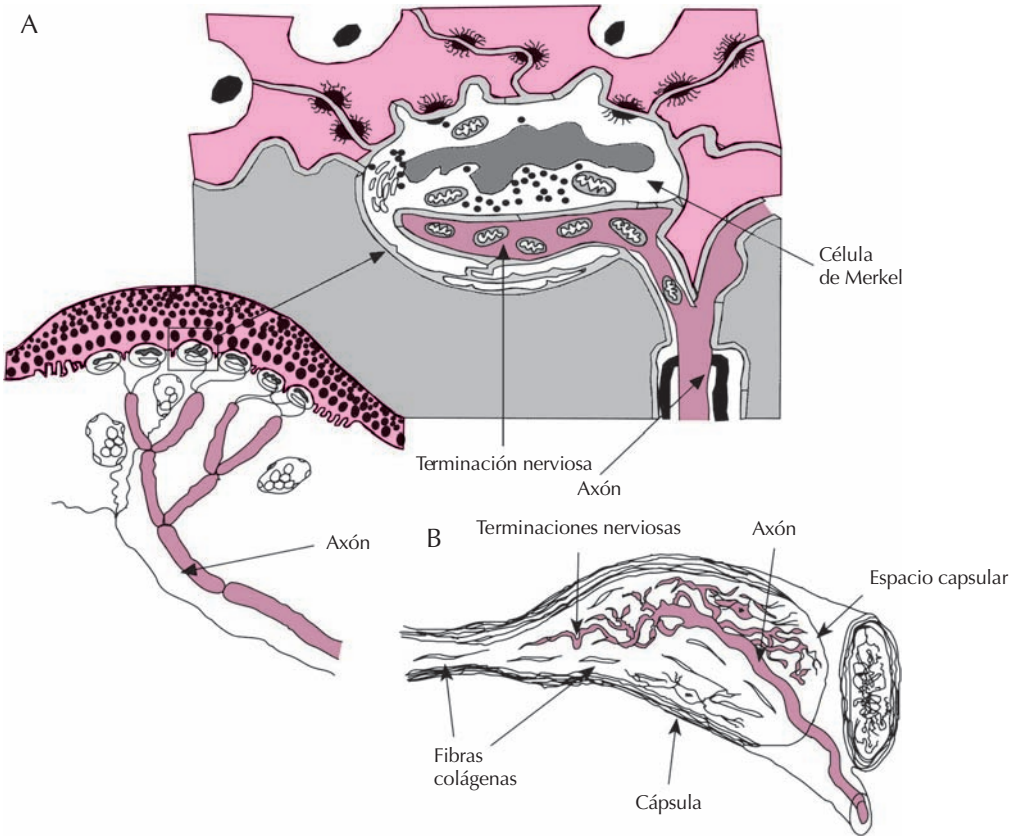


Figura 5.8. Morfología de algunos mecanorreceptores cutáneos de adaptación lenta. *A*. Receptor en cúpula de la piel, funcionalmente denominado receptor SA I, mostrando las células de Merkel en la base de la epidermis. A mayor detalle puede observarse que está formado por ramas nerviosas de un axón que terminan en íntimo contacto con las células de Merkel. *B*. Terminación de Ruffini. El axón principal se ramifica en numerosas ramas terminales.

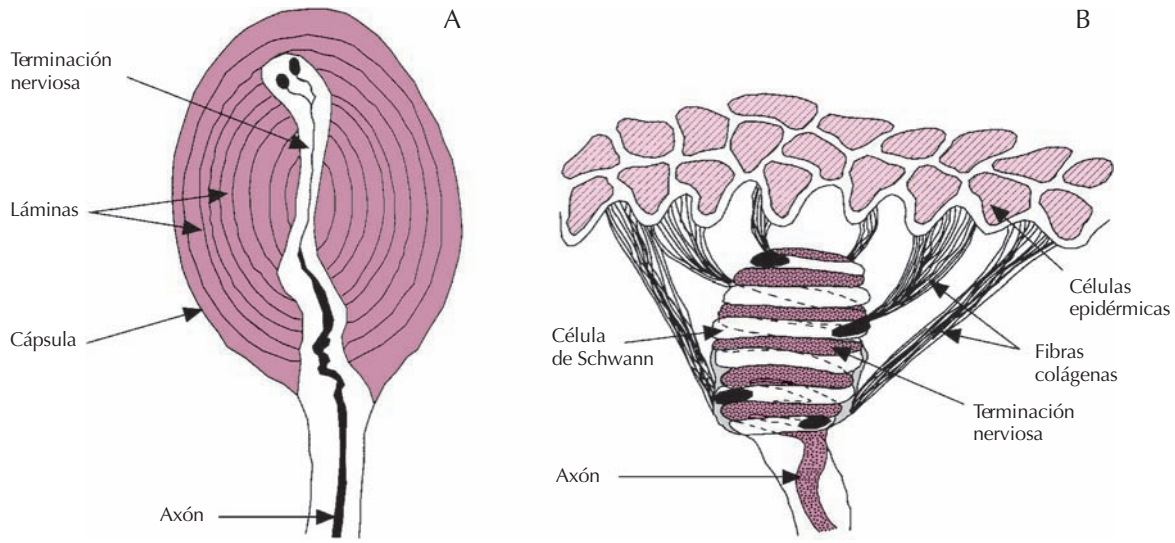


Figura 5.9. Ejemplos de mecanorreceptores de adaptación rápida. *A*. Corpúsculo de Paccini. *B*. Corpúsculo de Meissner.

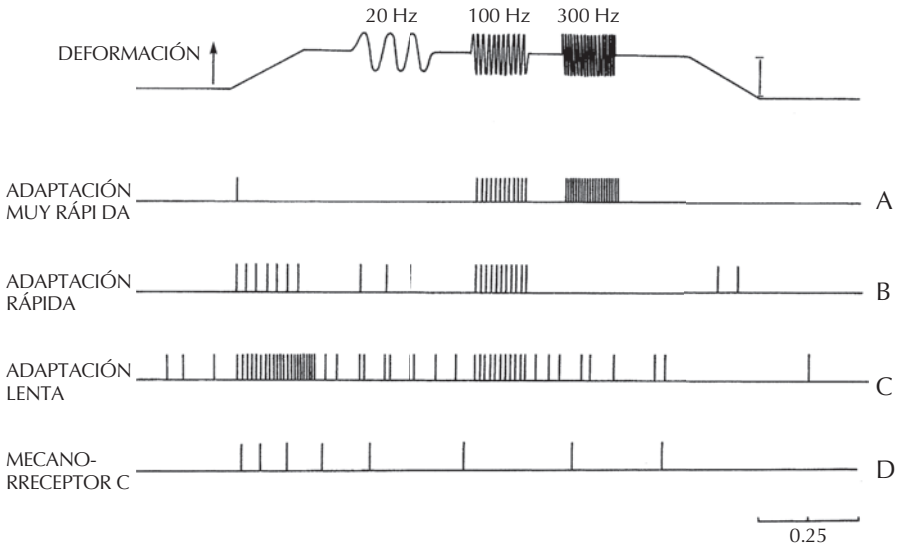


Figura 5.10. Esquema del patrón de respuesta de los mecanorreceptores cutáneos a una deformación de la piel aplicada de modo continuo a distintas frecuencias. El trazo superior muestra el patrón de estímulo. Los registros inferiores corresponden a la descarga de impulsos evocada por estos estímulos en: *A*. Un receptor de adaptación muy rápida (p. ej., corpúsculo de Paccini). *B*. Un receptor de adaptación rápida (p. ej., receptor de folículo piloso). *C*. Un receptor de adaptación lenta (p. ej., receptor de Ruffini) o, *D*. Un mecanorreceptor cutáneo C.

número de pelos que inervan, pero todos ellos tienen como característica común el disparo de impulsos solamente cuando el pelo se mueve, haciéndolo con una frecuencia que es proporcional al desplazamiento de éste (Fig. 5.10). En muchas especies animales existen receptores de adaptación rápida altamente especializados en los pelos táctiles del hocico, que responden a la dirección y amplitud del desplazamiento del pelo, de modo que en conjunto pueden proporcionar una información muy precisa sobre la orientación espacial e intensidad del estímulo mecánico.

Los corpúsculos de Paccini son un ejemplo extremo de adaptación rápida, por lo que algunos autores los consideran constitutivos de un grupo separado de **receptores de adaptación muy rápida** (detectores de aceleración), ya que responden con un solo impulso a la deformación y tienen una gran capacidad de hacerlo aunque la frecuencia del estímulo sea muy alta (de 70 a 1000 Hz). Su sensibilidad es muy elevada, ya que responde a desplazamientos de menos de 1 micra a frecuencias entre 200 y 400 Hz, si bien este umbral se eleva de 10 a 75 veces con frecuencias más extremas. Los corpúsculos de Paccini se localizan en las capas profundas de la piel y su gran capacidad de seguir elevadas frecuencias les permite detectar vibraciones, incluso aunque gravite sobre ellos todo el peso del cuerpo a modo de estímulo sostenido, como ocurre con los corpúsculos de Paccini localizados en la planta del pie o en las nalgas. Así, su microestimulación eléctrica evoca en el hombre una sensación de vibración.

Los mecanorreceptores C constituyen un grupo específico de terminaciones nerviosas formados por terminaciones libres de fibras amielínicas (fibras C) en la piel hirsuta, con campos receptores pequeños y una respuesta de adaptación lenta cuando se deforma la piel gradualmente. Sin embargo, en contraste con los mecanorreceptores mielínicos de adaptación lenta, se fatigan rápidamente con el estímulo repetido. Su papel funcional es dudoso, y se les ha asociado a la sensación de cosquilleo.

Termorrecepción cutánea

La sensación térmica es una modalidad sensorial con dos cualidades diferentes: calor y frío. Cada una de estas cualidades está servida por un subgrupo específico de neuronas con terminaciones periféricas termorreceptoras, que se distinguen entre sí por el rango de temperatura en el que disparan y por el valor de temperatura para el que su frecuencia de descarga es máxima. Ambos tipos de neuronas termorreceptoras inervan puntos independientes de la piel que no se solapan, de manera que pueden distinguirse en la superficie cutánea puntos de calor y puntos de frío. Su distribución sobre la superficie corporal no es homogénea, y la cara y las manos están más densamente inervadas por neuronas termorreceptoras que el resto del cuerpo. En algunas zonas predomina un tipo de puntos sobre el otro. Así, en la frente abundan los puntos de frío y escasean los de calor. En general, los puntos de frío son mucho más abundantes que los de calor (la proporción es de 4:1). Hace unos años se interpretaba que la información sensorial periférica del enfriamiento de nuestra piel ponía en marcha los mecanismos centrales de ahorro de calor para la regulación de la temperatura corporal. Sin embargo, es posible que para tal regulación se utilice sólo la información pro-

porcionada por los termorreceptores centrales, siendo la contribución de los receptores cutáneos de frío o calor, escasa o nula.

Sensaciones estáticas de temperatura

Cuando experimentalmente aumentamos o disminuimos la temperatura de un área de la piel hasta llevarla por debajo de los 25 °C o por encima de los 40 °C, se detecta respectivamente una sensación sostenida de frío o de calor, que persiste en tanto se mantenga la piel a esos valores de temperatura. Por el contrario, si el valor final de temperatura alcanzado está dentro de ese rango, la sensación de frío o calor es sólo transitoria y aunque la piel se mantenga a esa temperatura, la sensación acaba extinguiéndose y es sustituida por una de neutralidad térmica. El rango térmico para la aparición de sensaciones continuas de temperatura depende en gran medida del área de piel estimulada: cuando el enfriamiento o el calentamiento afectan a toda la superficie del cuerpo, el margen para la aparición de sensaciones térmicas persistentes es mucho más estrecho que en el caso de áreas cutáneas más reducidas. Un sujeto desnudo experimenta frío continuo con temperaturas de la piel por debajo de 31 °C, y calor sostenido cuando están por encima de 35 °C. Se denomina **zona neutra o de confort** al rango de temperaturas cutáneas dentro del cual las sensaciones térmicas son sólo transitorias.

Sensaciones dinámicas de temperatura

Cuando pasamos de una ducha muy fría al interior de una piscina a temperatura ambiente, el agua de ésta puede sentirse como templada, mientras que se obtiene una sensación de frío si se entra a ella directamente. Este ejemplo refleja el hecho de que la sensación subjetiva de temperatura cutánea, cuando ésta cambia rápidamente, depende de la dirección en la que se produzca el cambio. También depende del valor de la temperatura inicial. Si mantenemos un área determinada de la piel a una temperatura dada (por ejemplo, a valores entre 25° y 40 °C), a medida que esta temperatura inicial de la piel vaya siendo más fría, será necesaria una elevación mayor de la temperatura para producir en ella la sensación de que la piel se calienta, y menor el escalón de temperatura necesario para evocar la sensación de enfriamiento. Lo contrario ocurre cuando la temperatura inicial de la piel es elevada: una elevación pequeña de temperatura producirá una sensación de calentamiento, mientras que el descenso de temperatura mínimo, necesario para evocar una sensación de frío, deberá ser mucho mayor. Así, a 35 °C de temperatura cutánea un incremento de 0.2 °C e incluso uno de 0.01 °C, cuando se trata de toda la superficie del cuerpo, se detecta como «más caliente», mientras que se hace necesario un descenso de más de 1 °C para que la sensación experimentada sea de enfriamiento (Fig. 5.11).

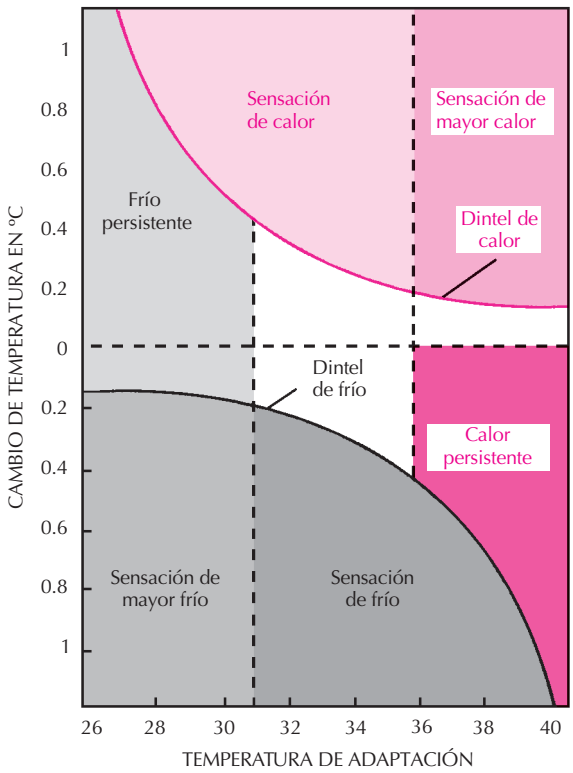


Figura 5.11. Representación esquemática de las sensaciones térmicas en el hombre. Cada curva representa el umbral para la detección de una sensación de calor o frío. En abscisas se representa la temperatura de adaptación a la que se encuentra la piel, y en ordenadas la magnitud del incremento o descenso de temperatura desde los distintos valores de adaptación. Las áreas señaladas indican la cualidad de la sensación experimentada.

Termorreceptores cutáneos

No existe una especialización morfológica de las terminaciones nerviosas encontradas en los puntos de frío o calor de la piel. Los termorreceptores están formados por terminaciones libres de fibras nerviosas amielínicas omielínicas muy finas, que se ramifican en áreas pequeñas de la piel, dando lugar a campos receptores de menos de 1 mm^2 de diámetro. La característica más señalada de los termorreceptores es su respuesta a los cambios de temperatura de la piel y su insensibilidad a estímulos mecánicos o químicos. Se distinguen dos tipos: termorreceptores al calor y termorreceptores al frío. En ambos casos, el estímulo adecuado es la temperatura de la piel, pero mientras que los termorreceptores al frío tienen su máximo de respuesta en el rango de los 25° a los 35 °C, los termorreceptores al calor responden máximamente a los 40-42 °C. Los termorreceptores cutáneos se comportan como receptores sensoriales de adaptación lenta. Los receptores de frío aceleran su frecuencia de descarga cuando la temperatura cutánea cae, y lo contrario hacen los termorreceptores de calor. La Figura 5.12, *A* muestra el ejemplo de la respuesta de un

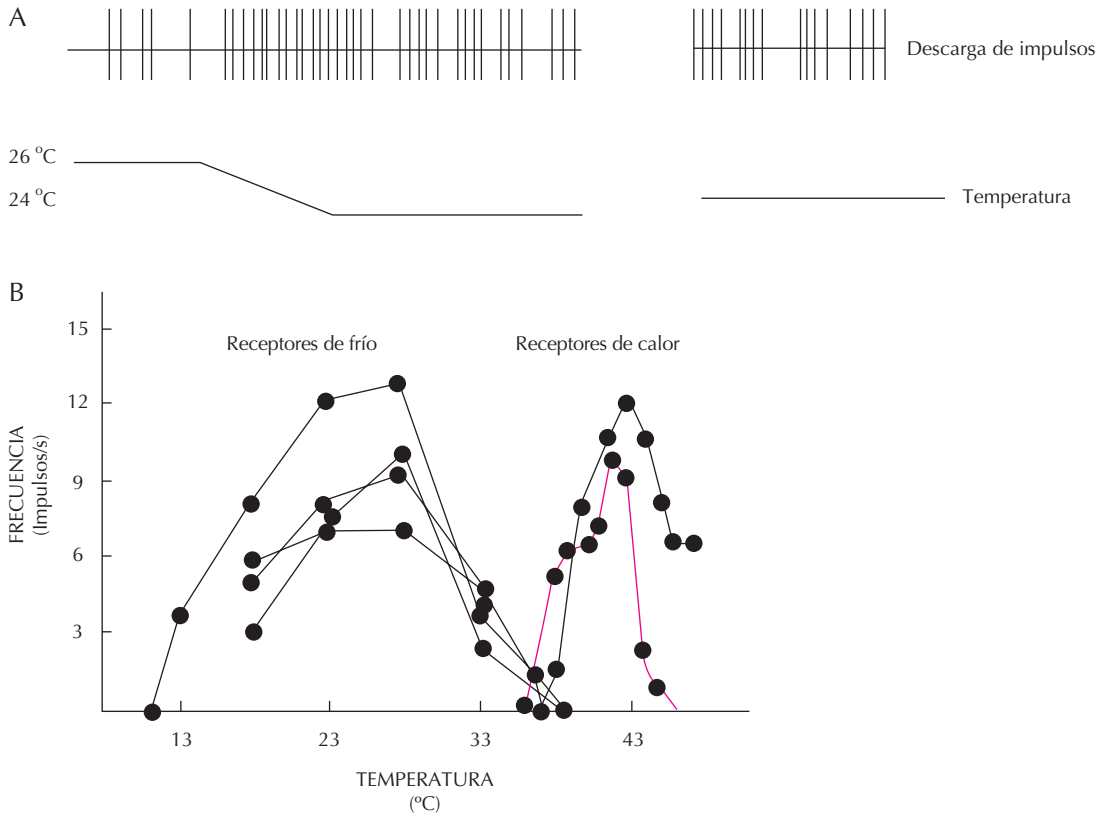


Figura 5.12. *A.* Respuesta de un termorreceptor de frío (trazo superior) a un descenso de la temperatura superficial de la piel desde 26 a 24 °C (trazo inferior). Puede observarse el componente dinámico de la respuesta en el momento del cambio de temperatura y el agrupamiento en ráfagas de las descargas de impulsos cuando el enfriamiento se mantiene. *B.* Frecuencia media de descarga durante la fase estática, en una población de termorreceptores cutáneos. Obsérvese que la frecuencia máxima se obtiene aproximadamente a los 28 °C para los receptores de frío (a la izquierda), y a los 42 °C para los de calor (a la derecha).

receptor de frío. Éste posee un determinado grado de actividad cuando la temperatura de la piel es de 30 °C; al enfriarla bruscamente a 25 °C, la frecuencia de disparo de la fibra se acelera mucho, reduciéndose luego hasta alcanzar una descarga estática de frecuencia media más alta que antes del enfriamiento. La respuesta dinámica de los termorreceptores permite codificar el cambio de temperatura superficial y la velocidad con la que se instaura. Su valor final vendrá expresado por la frecuencia media durante la fase estática. Con los valores medios de frecuencia a distintas temperaturas cutáneas pueden construirse curvas de sensibilidad estática para los termorreceptores de frío y de calor como las representadas en la Figura 5.12 *B*, que ponen de manifiesto cómo cada uno de estos tipos de termorreceptores cubre un rango distinto de temperatura cutánea, con un cierto grado de solapamiento; esto quiere decir que a una temperatura superficial de la piel de 35 °C, ambos tipos de receptores estarán disparando y la sensación resultante dependerá del análisis realizado de esta información por el SNC. Los termorreceptores de frío poseen la peculiaridad de descargar en ráfagas regulares de impulsos nerviosos, cuyo número y frecuencia de disparo parecen ser dependientes de la temperatura. Ello podría representar una información adicional al SNC sobre la temperatura cutánea y sus cambios.

Propiocepción: sentido de la postura y el movimiento corporales

Sherrington denominó **propiocepción** a la capacidad de percibir la posición de las extremidades en el espacio, y la de detectar la fuerza de los movimientos y la resistencia que se opone a éstos. Estas capacidades no son sino cualidades de la sensación de posición y movimiento de nuestro propio cuerpo en el espacio de (de ahí el nombre de propiocepción). El **sentido de la postura** es el que, por ejemplo, nos permite, con los ojos cerrados, conocer con gran precisión la posición en que se encuentran los dedos respecto a la palma de la mano, ésta en relación a los brazos, o los brazos en relación al cuerpo. El **sentido del movimiento o cinestesia** capacita al individuo para evaluar, sin control visual, la dirección y la velocidad del desplazamiento de las extremidades o el tronco. Finalmente, el **sentido de la fuerza** permite estimar la resistencia que se opone al movimiento de una parte del cuerpo.

La exploración elemental de estas cualidades sensoriales puede hacerse de modo sencillo. El sentido de la postura se puede evaluar pidiendo al individuo que, manteniendo los ojos cerrados, reproduzca con una pierna la posición exacta de la pierna contraria. Otra opción es que imite con el dedo índice la postura de esa extremidad inferior. El sentido del movimiento puede explorarse mediante movimientos pasivos o activos, valorando el mínimo desplazamiento angular de la articulación apreciado por el sujeto como desviación de ésta. El umbral de desplazamiento depende de la articulación de que se trate y de la velocidad del movimiento. Es mucho menor en las articulaciones proximales (hombro, cadera) que en las distales (dedos). En éstas se perciben desplazamientos de menos de 0.3°, mientras que en las primeras el umbral está en alrededor de 1°. La exploración del sentido de resistencia o fuerza puede hacerse valorando el peso de un objeto que se sostiene o levanta, si bien es difícilmente separable de la sensación de presión cutánea, ya que ambas interaccionan y se complementan. Es bien conocido que la capacidad de valorar el peso de un objeto puesto en la palma de la mano aumenta mucho al sopesarlo moviendo ésta, acción con la que se suma la información sensorial de los receptores cutáneos, estimulados por la presión, y la de los propioceptores descritos a continuación.

Propioceptores

Las articulaciones están inervadas por diferentes tipos de fibras mecanorreceptoras, que proporcionan información al SNC sobre los desplazamientos que tienen lugar en las diversas estructuras de la articulación durante los movimientos de ésta. Los receptores articulares tipo 1 son los llamados órganos tendinosos de Golgi. Además de su papel en el control de la tensión del músculo durante la contracción (véase Capítulo 6), los órganos tendinosos, localizados en los ligamentos, son receptores de adaptación lenta y registran la posición de la articulación, así como, en menor medida, su desplazamiento. Los receptores articulares tipo 2 son también mecanorreceptores de adaptación lenta, con la estructura de las terminaciones de Ruffini, y se localizan en la cápsula articular. Son capaces de señalar no sólo la posición de la articulación a través del componente estático (tónico) de su descarga, sino también la velocidad del movimiento, codificada en la descarga fásica del receptor (Fig. 5.13). Finalmente, los receptores articulares tipo 3 son corpúsculos de Paccini, presentes en escasa cantidad en la cápsula articular. Por sus características de adaptación muy rápida, estos receptores contribuyen a señalar solamente la presencia de movimientos veloces, con independencia de su dirección e intensidad. Todos estos tipos de receptores poseen fibras mielínicas gruesas (tipo A α o β) y conducen a velocidades altas. Además, las articulaciones están inervadas por abundantes fibras A-δ y C. Gran parte de estas fibras, sin embargo, comienzan a disparar solamente con movimientos extremos de la articulación (hiperextensiones o hiperflexiones, rotaciones forzadas), por lo que se las considera implicadas en el dolor articular más que en la detección de desplazamientos articulares inocuos.

Los receptores musculares también contribuyen, junto con los mecanorreceptores articulares, a generar sensaciones de posición y movimiento del cuerpo. El mensaje de los husos musculares, que informa sobre el grado de elongación del músculo para la regulación del tono muscular, es utilizado por el SNC para completar su información sobre el movimiento articular. Éste excita a los husos de los diferentes músculos que se insertan en la articulación, haciéndolos disparar de modo proporcional al desplazamiento y contribuyendo con ello a la compleja información sensorial que procesa el SNC para obtener una imagen precisa de la situación espacial de la articulación en cada instante (Fig. 5.13).

EL DOLOR

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor ha definido éste como «una sensorial y emocional displacentera, asociada a un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de daño tisular». Aunque la sensación dolorosa puede considerarse una modalidad sensorial más, incluida dentro de la sensibilidad somática y visceral, la complejidad del conjunto de la experiencia dolorosa y la trascendencia que posee desde un punto de vista médico justifica su estudio separado.

Dimensiones del dolor

La definición arriba expuesta implica la existencia de dos elementos en la experiencia dolorosa, que son mutuamente necesarios para que ésta ocurra: 1) una percepción sensorial asociada con la lesión tisular potencial o real, y 2) un sentimiento emocional displacentero que acompaña a la primera. En tal sentido, se han distinguido tres dimensiones en la experiencia dolorosa: 1) sensorio-discriminativa, referida a los aspectos de localización, características espaciotemporales, cualidad e intensidad de la sensación; 2) cognitiva-evaluativa, que comprende la percepción y la apreciación del significado de lo que está ocurriendo, y 3) afectiva-emocional, referida a los sentimientos evocados por dicho conocimiento en relación con el deseo de evitar el daño. Estos tres componentes no pueden considerarse separados o resultantes unos de otros; como muestra el esquema de la Figura 5.14, existe una interdependencia entre ellos, de manera que la estimulación nociceptora genera simultáneamente sensaciones nociceptivas, alarma y activación del sistema nervioso autónomo, así como reacciones motoras; todas ellas contribuyen al significado de la experiencia y a su valoración emocional, interaccionando entre sí, de modo que, por ejemplo, el proceso cognitivo puede aumentar la reacción de alarma o la evaluación cognitiva del proceso ser modificada por la reacción afectiva.

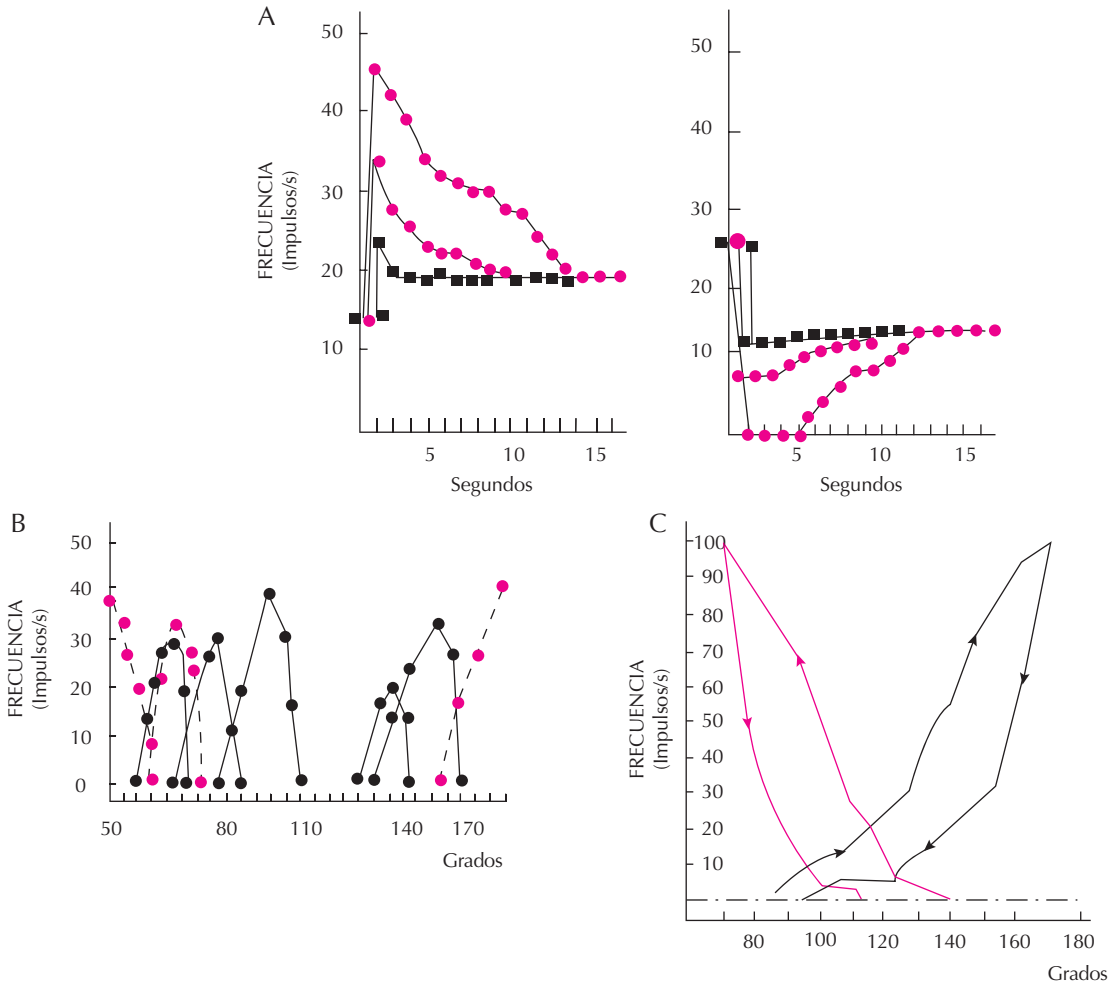


Figura 5.13. Descarga de un receptor articular de adaptación lenta a un desplazamiento de la articulación con diferentes velocidades, en un sentido (curva de la derecha) o en sentido contrario (curva de la izquierda). Puede observarse cómo la frecuencia pico de descarga aumenta con la velocidad aunque la frecuencia estática de la respuesta, determinada por la posición final de la articulación, es la misma (cuadrados, 5°/s, círculos negros, 15°/s, círculos rojos, 30°/s). *B.* Respuesta estática de diferentes receptores articulares de una misma articulación a los desplazamientos de ésta. Nótese cómo cada receptor dispara dentro de un rango de desplazamiento de 25-30°, alcanzando cada uno su máxima descarga en diferentes posiciones de la articulación. *C.* Descarga de los receptores musculares durante la flexión-extensión de la articulación del tobillo del gato. La descarga de los receptores musculares del sóleo (rojo) disminuye gradualmente al extender la articulación, mientras que la de los receptores del tibial anterior (negro) aumenta. Lo contrario ocurre durante la flexión articular.

Finalidad del dolor

El conocimiento de que se está produciendo una lesión tisular resulta necesario para prevenir su extensión y adoptar conductas de evitación y rechazo. Por ello, una interpretación clásica de la significación biológica del dolor es la que constituye un **«sistema de aviso»** para prevenir, o al menos reducir, la lesión de los tejidos. Esta interpretación se apoya en numerosos datos experimentales que demuestran que la intensidad de la sensación dolorosa está más determinada por la velocidad de producción de la lesión tisular que por la magnitud final de dicha lesión. Más aún, las sensaciones de dolor pueden producirse sin que se alcance una intensidad del estímulo suficiente para producir un daño tisular apreciable. Sin embargo, en el caso del dolor visceral o los dolores neuropáticos, la significación del dolor como sistema de alarma es mucho menos clara (véase más adelante).

Características de la sensación dolorosa

La sensación de dolor, como cualquier otra sensación, puede ser cuantificada en sus dimensiones espaciotemporales y afectivas. Los estudios psicofísicos llevados a cabo en seres humanos indican además que es posible medir separadamente o tratar selectivamente con fármacos cada una de estas facetas del dolor.

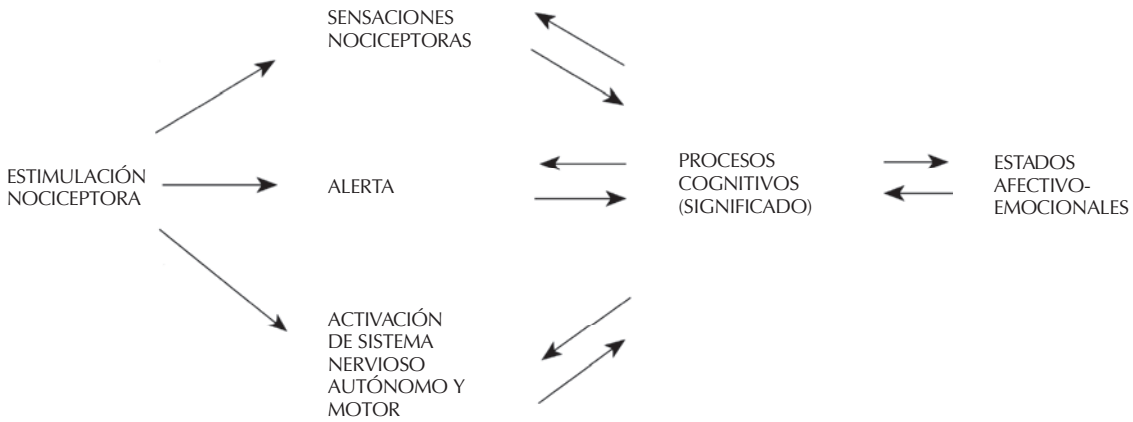


Figura 5.14. Interacción entre las dimensiones de la experiencia dolorosa.

Medida del dolor

Los métodos empleados para la medición del dolor en el hombre han sido muy diversos. Puede medirse el umbral doloroso empleando calor radiante y pidiendo al sujeto que señale el momento en que el estímulo es percibido como doloroso, al tiempo que se mide la temperatura de la piel estimulada. Este metodo permitió establecer los parámetros psicofísicos de la sensación dolorosa. No obstante, la necesidad de disponer de procedimientos de medida de esta sensación que permitieran evaluar el dolor que se observa en la práctica clínica humana y reducirlo mediante tratamientos farmacológicos ha dado lugar a otros métodos. Entre éstos se encuentran las pruebas de tolerancia al dolor, que miden el tiempo que se resiste el dolor experimental generado por ejemplo por inmersión del brazo en agua fría o por un torniquete, o las escalas ordinales de dolor, que establecen órdenes de magnitud o categorías de dolor, de forma que el paciente o sujeto de experimentación refiere su dolor a una de ellas (p. ej., de 1 a 5, equivaliendo a descriptores verbales de dolor leve, molesto, desagradable, horrible e insoportable). No obstante, los métodos más completos para la evaluación cuantitativa de la sensación dolorosa son los de graduación directa de magnitudes, basados en la evaluación de la magnitud de la sensación en una escala numérica creciente o en una escala analógica (la longitud de una barra luminosa, por ejemplo). A diferencia de los anteriores, el sujeto relaciona directamente la magnitud de la sensación con la escala numérica paralela.

Intensidad y umbral del dolor

Los numerosos estudios llevados a cabo con los métodos psicofísicos antes reseñados han permitido establecer que, al igual que ocurre con otras sensaciones, en el caso del dolor existe una relación exponencial entre la magnitud de la sensación percibida y la del estímulo aplicado, de acuerdo con la ecuación:

$$U = kS^n \qquad (1)$$

Esto quiere decir en términos intuitivos que la proporción entre la magnitud de dos estímulos de intensidad creciente se conserva para la intensidad de las sensaciones experimentadas. Cuando el exponente de la ecuación (1) sea 1, es decir, $U = kS^1$, ocurrirá que dos estímulos cuya proporción de intensidades sea de 2:1 generarán sensaciones de dolor que serán la una el doble de la otra (2:1). Si el exponente fuera 2, la aplicación de los mismos estímulos, uno de intensidad doble que el otro, daría lugar a la percepción de una sensación dolorosa cuya intensidad sería 4 veces mayor para el segundo estímulo.

La aplicación de calor sobre la superficie de la piel, midiendo cuidadosamente la temperatura alcanzada, ha sido el estímulo más comúnmente utilizado para cuantificar experimentalmente la sensación de dolor en los seres humanos. Los experimentos llevados a cabo empleando técnicas de graduación directa de magnitudes han dado valores muy constantes de exponente (2,1) para la función que relaciona la temperatura del estímulo con la sensación de dolor cutáneo por él producida.

Los trabajos pioneros de Hardy y cols. a principios de la década de 1950, empleando esta técnica de radiación térmica de la piel, permitieron establecer que el umbral de dolor es muy estable de unos individuos a otros (alrededor de 45 °C) y poco influenciable por factores tales como edad, sexo, nivel de conciencia, etc. Cuando se aplica repetidamente un estímulo doloroso de intensidad umbral, se produce una adaptación. No obstante, si la intensidad del estímulo es mayor, el umbral no sólo no aumenta con los estímulos repetidos, sino que disminuye. Este fenómeno, denominado **hiperalgesia**, se analiza más adelante.

La suma temporal de la información nociceptora desempeña un gran papel en la intensidad de la sensación dolorosa final. Esto es particularmente cierto para la sen-

sación dolorosa evocada por la activación de las fibras nociceptoras amielínicas; es necesaria una frecuencia mínima de descarga en dichas fibras para evocar la sensación de dolor. Sin embargo, y en contraste con lo que ocurre con otras modalidades sensoriales, la suma espacial de las sensaciones dolorosas es pequeña. Dicho de otro modo, ni la aplicación de estímulos subumbrales en un área corporal más extensa genera sensaciones de dolor, ni la intensidad de la sensación dolorosa evocada por el estímulo de un área cutánea pequeña aumenta apreciablemente al incrementar el tamaño de la zona estimulada. Ello por descontado no presupone que la percepción dolorosa total y su correlato afectivo no sean de mayor intensidad en lesiones que afectan a áreas más extensas del cuerpo.

Tipos de dolor

Dolor agudo y dolor crónico

La distinción entre dolor agudo y dolor crónico no es solamente importante debido a los distintos cursos temporales de estas dos formas de dolor, sino también por el hecho de que existen diferencias fundamentales en los mecanismos que median la cronificación de las sensaciones dolorosas.

Generalmente se considera el dolor agudo como la consecuencia sensorial inmediata a la activación del sistema nociceptivo: una señal de alarma disparada por los sistemas protectores del organismo. El dolor agudo se debe generalmente al daño tisular somático o visceral y se desarrolla con un curso temporal que sigue de cerca el proceso de reparación y cicatrización de la lesión que lo originó. Si no hay complicaciones, el dolor agudo desaparece con la curación de dicha lesión.

El dolor crónico se suele definir como un dolor que persiste al menos un mes después de producirse la lesión causal y que permanece una vez sanada dicha lesión. Generalmente, el dolor crónico es un síntoma de una enfermedad de desarrollo crónico cuya evolución, continua o en brotes, conlleva la presencia de dolor aun en ausencia de lesión periférica. La distinción entre dolor agudo y dolor crónico es importante, debido a que el dolor crónico es el resultado de mecanismos fisiopatológicos distintos a los del dolor agudo. La diferencia más importante es la relación entre lesión y dolor; una relación casi siempre presente en los dolores agudos y que desaparece o es difícil de precisar en el dolor crónico.

Dolor somático y dolor visceral

El dolor somático es aquel que afecta a la piel, músculos, articulaciones, ligamentos o huesos. Se trata de un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada y caracterizado por sensaciones claras y precisas. Por ello, y debido a la accesibilidad de la piel a efectos de estimulación, el dolor somático es el más estudiado experimentalmente en animales y en seres humanos. La mayor parte de nuestros conocimientos sobre la neurofisiología del dolor se basa en estudios de dolor cutáneo en animales de experimentación o en estudios psicofísicos en seres humanos sanos o enfermos.

Se conoce mucho menos sobre la neurofisiología del dolor visceral, es decir, del dolor producido por lesiones y enfermedades que afectan a los órganos internos. Paradójicamente, el dolor visceral es la forma de dolor que aparece con mayor frecuencia como consecuencia de enfermedades, por lo que esta forma de dolor es síntoma habitual en la mayor parte de los síndromes dolorosos agudos y crónicos de interés clínico.

El dolor visceral posee una serie de características y propiedades que lo diferencian del dolor somático: i) no todas las vísceras son sensibles al dolor; ii) a veces aparece sin tener una relación directa con lesiones mientras que algunos tipos de lesiones viscerales no causan dolor; iii) es un dolor vago, mal localizado y que se extiende más allá de los órganos lesionados; iv) a menudo se refiere a la superficie del organismo en zonas distantes del órgano que lo origina; y v) se acompaña siempre de intensas reacciones reflejas motoras y vegetativas.

Efectivamente, en el dolor visceral, no existe una clara relación entre la intensidad de la lesión y la magnitud del dolor. Los estímulos más eficaces para evocarlo son 1) el espasmo de la musculatura lisa de la víscera, 2) su distensión, 3) la isquemia, 4) los estados inflamatorios, 5) los estímulos químicos, y 6) la tracción, compresión o retorcimiento de los mesenterios. Sin embargo, no se incluyen como generadoras de dolor visceral otras formas de lesión acompañadas de amplia destrucción tisular, como la rotura, la sección o el aplastamiento de una víscera, que causarían un intenso dolor en el caso de las estructuras somáticas. Por ello, en el dolor visceral no cabe hablar de estímulo lesivo como sinónimo de estímulo doloroso.

El dolor visceral tiene un carácter referido, es decir, es experimentado en regiones del cuerpo distintas del órgano cuya estimulación genera el dolor. Un ejemplo clásico es el de la angina; la isquemia cardíaca se siente como un dolor terebrante localizado habitualmente en el tórax, y el brazo y hombro izquierdos.

La localización difusa y poco exacta es también una característica propia del dolor visceral. Esto es reflejo de la imprecisa representación de las vísceras en el sistema nervioso central. Pese a la gran extensión del tubo digestivo, el dolor intestinal se ubica vagamente en toda la superficie abdominal, mientras que una lesión de la piel de esta zona es localizada por el sujeto afectado con gran precisión. El dolor de la úlcera gastroduodenal constituye una aparente excepción a esta regla, ya que el paciente lo refiere con la punta del dedo al epigastrio. Sin embargo, aunque sea un dolor restringido, no es localizado, pues movimientos del contenido abdominal, como los que tienen lugar durante la inspiración profunda, no lo desplazan de sitio. La imprecisión espacial de las sensaciones dolorosas viscerales no resulta sorprendente si se tiene en cuenta la carencia de canales sensoriales específicos para la transmisión de los impulsos aferentes viscerales y la

gran convergencia viscerosomática observada experimentalmente (véase más adelante).

El dolor interno se distingue también por la desproporción entre la naturaleza del estímulo visceral y la intensidad de las respuestas reflejas, motoras y autónomas. El dolor visceral se acompaña generalmente de contracturas musculares esqueléticas y espasmos de larga duración, que contribuyen a aumentar notablemente el malestar del paciente. Se activan también reflejos autónomos, provocando aumentos persistentes de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, sudación y alteraciones de la motilidad y la secreción de otras vísceras. En conjunto, se altera el tono normal del sistema nervioso autónomo. Los cambios antedichos reflejan un incremento acusado de la excitabilidad del sistema nervioso central como resultado de la llegada del mensaje nociceptivo visceral, pero no representan un mecanismo de ayuda para que el individuo mejore de estado general o pueda enfrentarse de modo eficaz con la causa del dolor. Por ello, el médico debe tratar de reducir rápidamente el dolor y su correlato autónomo.

La mayor parte de los mecanismos neurofisiológicos del dolor visceral poseen peculiaridades específicas que los diferencian de los del dolor somático. Por ejemplo, las propiedades funcionales de los nociceptores viscerales, la integración central de las señales nociceptivas de origen visceral y la representación supraespinal de la sensibilidad interna no son equiparables a sus equivalentes somáticos. Por ello, la distinción entre dolor somático y dolor visceral es relevante y necesaria, ya que resalta el origen de la lesión causante y pone de manifiesto que los mecanismos neurofisiológicos del dolor visceral son distintos de los del dolor somático.

Dolor nociceptivo y dolor neuropático

Se denomina dolor nociceptivo a aquella forma de dolor que aparece en todos los individuos normales como consecuencia de la aplicación de estímulos que producen daño o lesión de órganos somáticos o viscerales. El dolor nociceptivo es el resultado de la activación del sistema neurofisiológico constituido por los nociceptores periféricos, las vías centrales de la sensibilidad dolorosa y, finalmente, la corteza cerebral. La intensidad y duración de las sensaciones de dolor nociceptivo dependen fundamentalmente de la modulación de las señales de lesión tisular a lo largo de la vía nociceptiva, pero el dolor nociceptivo se debe siempre a la activación de un sistema sensorial específico encargado de su transmisión. Al dolor nociceptivo se le conoce también como dolor normal o sensorial y, como tal, forma parte del repertorio fisiológico de sensaciones normales, como la visión o el tacto.

Por otra parte, existen sensaciones aberrantes o anormales de dolor, tales como el dolor de la neuralgia del trigémino, del miembro fantasma o de la causalgia. Muchas de estas sensaciones dolorosas producen síntomas de difícil explicación fisiológica y entran de lleno en el capítulo de sensaciones patológicas. Este tipo de dolor, llamado neuropático, anormal o patológico, aparece tan sólo en una minoría de individuos y es siempre el resultado de una enfermedad o una lesión del sistema nervioso, ya sea de los nervios periféricos o del sistema nervioso central. Entre los dolores de tipo neuropático se encuentran los dolores de presentación espontánea en ausencia de lesión causal, las reducciones anormales de umbral del dolor, y los dolores producidos por el tacto y por estímulos mecánicos de baja intensidad. Es evidente que en los casos de dolor neuropático el sistema nociceptivo se comporta de manera sumamente anormal y que estas formas de dolor pueden ser consideradas como expresiones anormales del sistema neurofisiológico encargado del procesamiento de señales nociceptivas. El síntoma más llamativo del dolor neuropático, y hasta cierto punto su característica patognomónica, es la falta total de relación causal entre lesión tisular y dolor.

Hiperalgesia y alodinia

Se puede definir la hiperalgesia como un aumento de las respuestas a estímulos que son normalmente dolorosos. La hiperalgesia es un fenómeno sensorial que aparece en individuos normales como consecuencia de las lesiones tisulares, pero puede también presentarse sin lesión originante, como consecuencia de síndromes neuropáticos. El dolor visceral referido también se acompaña a menudo de sensaciones hiperalgésicas en la zona somática a la que el dolor se proyecta. La hiperalgesia proporciona al organismo un mecanismo protector añadido al del dolor, ya que contribuye a la prevención de estimulaciones adicionales de la zona lesionada y, con ello, estimula el proceso curativo y de cicatrización de la lesión originante.

La hiperalgesia producida por una lesión abarca dos zonas concéntricas: la zona de hiperalgesia primaria que rodea inmediatamente a la lesión, y la zona de hiperalgesia secundaria que se extiende más allá de la zona dañada, abarcando áreas no afectadas por la lesión. En la zona de hiperalgesia primaria cualquier forma de estímulo de baja intensidad (térmico, mecánico, etc.) evoca sensaciones dolorosas, lo cual se debe a la sensibilización de los nociceptores que inervan el área lesionada. La hiperalgesia primaria puede ser interpretada por lo tanto como un proceso puramente periférico debido a un cambio en las propiedades fisiológicas de los nociceptores que inervan el tejido lesionado (véase más adelante «sensibilización de los nociceptores e inflamación neurógena»).

Esta interpretación no puede, sin embargo, extenderse a los mecanismos de la hiperalgesia secundaria. Esta forma de hiperalgesia se caracteriza por un cambio en la modalidad sensorial evocada por activación de mecanorreceptores de bajo umbral y por un aumento de las sensaciones dolorosas evocadas por estímulos mecánicos de alta intensidad. Estas dos alteraciones producen respectivamente la sensación de dolor evocado por el tacto y el aumento de la sensibilidad a los estímulos mecánicos nocivos. Ninguna de ellas es atribuible a mecanismos periféricos, sino que se producen por variaciones en el procesamiento central de las señales generadas en meca-

norreceptores de bajo umbral (dolor evocado por el tacto) y de alto umbral (aumento de sensibilidad dolorosa mecánica). Estos cambios centrales están provocados por el aumento de actividad aferente que proviene de la zona de hiperalgesia primaria como consecuencia de la sensibilización de nociceptores periféricos (véase «modulación del mensaje sensorial en la médula espinal»).

Una de las alteraciones sensoriales de la hiperalgesia es el dolor evocado por el tacto, una sensación para cuya designación se utiliza el término *«alodinia»*, definido como *«dolor producido por un estímulo que normalmente no causa dolor»*. La hiperalgesia y la alodinia son fenómenos de una importancia por dos motivos fundamentales: en primer lugar, su aparición demuestra claramente que la sensación de dolor es un proceso dinámico cuya intensidad y magnitud depende del historial de la zona afectada y no sólo del estímulo originante. Por otro lado, la sensación de dolor evocado por el tacto (alodinia de tipo A-β) demuestra que el dolor puede ser producido en sujetos normales por la activación de mecanorreceptores de bajo umbral, bien entendido que esto sólo ocurre cuando existe o ha existido una lesión periférica previa. Estas interpretaciones tienen consecuencias importantes para el análisis y tratamiento del dolor neuropático, ya que es muy posible que las manifestaciones de alodinia y de dolor evocado por el tacto que caracterizan a los síndromes neuropáticos no sean más que expresiones fisiopatológicas del mecanismo normal de la hiperalgesia secundaria.

Codificación de los estímulos lesivos

Durante años se pensó que la sensación dolorosa resultaba de la activación excesiva de receptores específicos de otras modalidades sensoriales. Más tarde pasó a considerarse el dolor como la interpretación del mensaje sensorial producido en los mecanorreceptores o los termorreceptores de bajo umbral cuando el estímulo era de intensidad elevada, y que se distinguiría del generado por los estímulos inocuos en que el patrón de descarga nerviosa sería diferente. Hoy día parece establecido que los nociceptores constituyen una población específica de receptores sensoriales, que se activa solamente por estímulos lesivos o de intensidad próxima a la de la lesión, y que el mensaje por ellos producido posee vías propias de transmisión, distintas de las que conducen otras modalidades sensoriales.

Nociceptores periféricos

La existencia de terminaciones nerviosas específicas para la detección de estímulos de intensidad elevada, suficiente para producir una lesión tisular, fue propuesta por Sherrington en 1906. Este autor acuñó el nombre de nociceptor (del latín *nocere*: perjudicar) para los receptores sensoriales que responden a estímulos nocivos, es decir, estímulos que amenazan con producir o producen daño real al organismo. Burgess y Perl precisaron más el concepto, definiendo los nociceptores como aquellos receptores sensoriales capaces de diferenciar de manera eficaz y fiable, a través de las señales que envían al sistema nervioso central, los estímulos lesivos de los inocuos. Los nociceptores se caracterizan por:

1. Presentar un umbral de respuesta muy alto, de modo que empiezan a disparar con intensidades de estímulo que ya han excitado al máximo a otros receptores sensibles a esa forma de energía, codificando la intensidad de la respuesta dentro del rango lesivo.
2. Modificar sustancialmente su respuesta con la estimulación repetida. La reiteración del estímulo da lugar a menudo a una disminución del umbral de respuesta, con lo que estímulos inocuos excitan ahora a las terminaciones nociceptoras, que disparan además con mayor frecuencia durante los estímulos supraumbrales. Este fenómeno se denomina sensibilización.
3. Presentar postdescarga (disparo de potenciales de acción después de finalizar el estímulo) y actividad espontánea (mantenimiento de la descarga de potenciales de acción tiempo después de haber cesado el estímulo).
4. Estar formados por terminaciones libres, sin especialización alguna de membrana a su alrededor, de fibras nerviosas de baja velocidad de conducción (A-δ y C).

Tipos de nociceptores periféricos

Los nociceptores se encuentran ampliamente distribuidos en la superficie del cuerpo, tejidos profundos y vísceras. De acuerdo con su estímulo adecuado se distinguen esencialmente dos grandes grupos: los **mecanonociceptores**, que responden a estímulos mecánicos de alto umbral, y los **nociceptores polimodales,** que, como su nombre indica, pueden ser excitados por estímulos mecánicos, térmicos o químicos de intensidades cercanas a la lesión tisular o dentro ya del rango de ésta (Fig. 5.15). Los mecanonociceptores están en general inervados por fibras A-δ, mientras que los nociceptores polimodales son predominantemente fibras C, aunque existen excepciones a esta regla. Otro tipo de nociceptor menos abundante lo forman los **nociceptores de frío**, sensibles a bajas temperaturas. Recientemente se ha hablado de **nociceptores silentes**, que serían sensibles a irritantes químicos, pero no a un estímulo mecánico en condiciones normales, adquiriendo la capacidad de excitarse por acción mecánica tras la lesión tisular. Tales nociceptores podrían explicar el dolor que producen los movimientos normales en las articulaciones inflamadas.

Mecanismos de transducción en los nociceptores

Los mecanismos de membrana por los que los nociceptores transducen formas diversas de energía no se

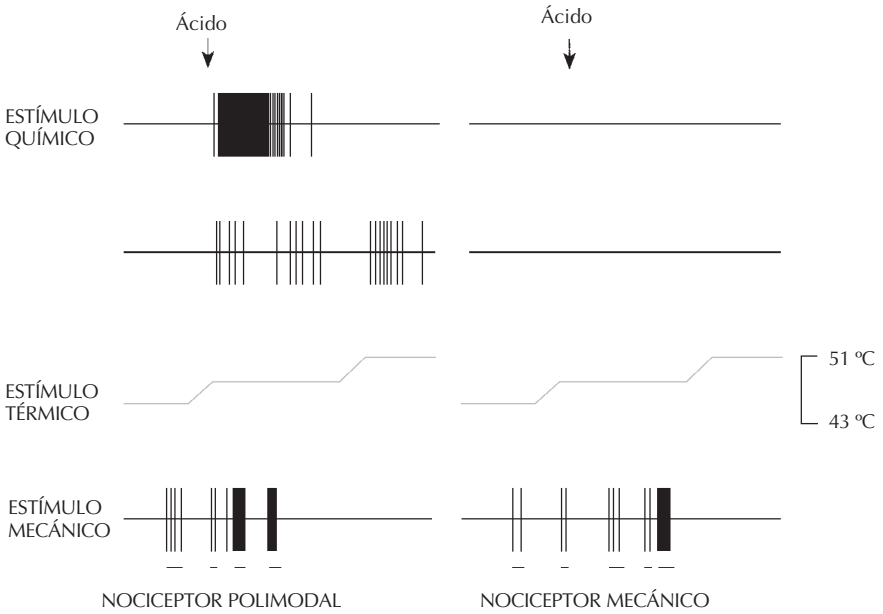


Figura 5.15. Patrón de respuesta de los nociceptores mecánicos y polimodales a distintas formas de energía de intensidad lesiva: estímulo químico con ácido (flechas), estímulo térmico (escalones de temperatura), estímulo mecánico (compresiones, barras horizontales). Los nociceptores polimodales responden a los tres tipos de estímulo. Los mecanonociceptores descargan solamente por acción de los estímulos mecánicos.

conocen todavía. Es probable que la respuesta a estímulos mecánicos esté mediada por canales sensibles a la deformación, parecidos a los de los mecanorreceptores de bajo umbral, mientras que las respuestas a irritantes químicos y a temperaturas lesivas resultarían de la activación de un receptor (formado por un canal iónico) específico. Este canal es sensible a una toxina, la capsaicina, y a algunos antagonistas de canales del calcio. Su activación determinaría la entrada inespecífica de cationes y con ello la despolarización de las terminaciones nociceptoras.

Sensibilización de los nociceptores e inflamación neurógena

La destrucción celular que acompaña a la acción de los estímulos lesivos sobre los tejidos activa procesos inflamatorios locales, caracterizados por la aparición en la zona dañada y sus alrededores de hiperemia, aumento de la permeabilidad vascular, edema e infiltración de células (leucocitos, células cebadas, plaquetas), así como cambios en la sensibilidad dolorosa que denominábamos hiperalgesia. Parte de los fenómenos inflamatorios locales está generada por mediadores de la inflamación que se forman como resultado de la destrucción celular. Así, a partir del ácido araquidónico, liberado de los fosfolípidos de las membranas celulares por la lesión, se producen eicosanoides (prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos) que modifican la permeabilidad y el grado de dilatación vascular, y facilitan la emigración celular al área de la lesión. Otros mediadores de la inflamación, como la bradiquinina, se forman por activación de sistemas plasmáticos, mientras que algunos como la serotonina o la histamina son liberados por células que han emigrado al tejido dañado.

Parece establecido que gran parte de los mediadores de la inflamación (prostaglandinas, leucotrienos, serotonina o bradiquinina) actúa también sobre la terminación nociceptora, sensibilizándola y generando con ello la hiperalgesia de la zona dañada. Además, las terminaciones nociceptoras contienen neuropéptidos (sustancia P, CGRP, neurocinina A, somatostatina) que son liberados localmente por la excitación de la terminación, difundiendo en el área de la lesión. Los neuropéptidos amplifican las reacciones inflamatorias vasculares y la liberación antes mencionada de sustancias mediadoras de la inflamación por las células inmunocompetentes. El componente de inflamación local debido a esta liberación de neuropéptidos por las terminaciones nerviosas nociceptoras se denomina «inflamación neurógena» (Fig. 5.16).

Mensaje sensorial en los nociceptores

La despolarización de las terminaciones nociceptoras da lugar a una descarga de impulsos en su fibra nerviosa que progresa hacia el sistema nervioso central hasta alcanzar la primera sinapsis en la médula espinal. En experimentos realizados insertando microelectrodos de tungsteno en un nervio cutáneo en voluntarios ha sido posible estimular eléctricamente o registrar la actividad de una fibra nerviosa única, al tiempo que se aplicaban en la piel estímulos inocuos o lesivos y se obtenía información verbal de

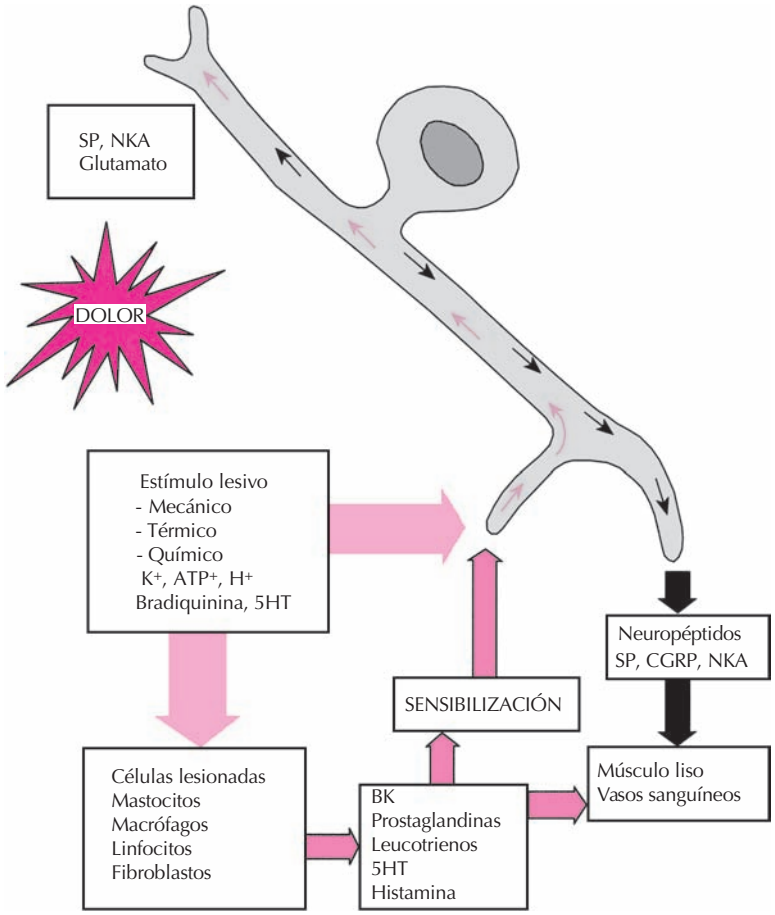


Figura 5.16. Inflamación neurógena. La lesión tisular excita directamente las terminaciones nerviosas sensoriales, iniciando el mensaje doloroso. Al tiempo, las células lesionadas liberan sustancias que excitan directamente la terminación nerviosa (H+, K+, ATP) o la sensibilizan como los derivados del ácido araquidónico, las prostaglandinas (PG) o los leucotrienos. Estas sustancias a su vez actúan como mediadores de la inflamación, provocando un aumento de la permeabilidad vascular y la vasodilatación, lo que permite la salida desde los vasos de células sanguíneas y cininas (p. ej., bradiquinina, BK). Los neuropéptidos liberados localmente por la excitación de terminaciones nociceptoras amplifican los efectos proinflamatorios vasculares y actúan sobre los mastocitos (células cebadas) haciéndoles liberar otras sustancias como histamina (His) o serotonina (5-HT), que favorecen la inflamación y la sensibilización de los nociceptores.

la sensación experimentada (Fig. 5.17). Con ello ha quedado establecido que la sensación de dolor agudo se asocia a la activación de fibras nociceptoras A-δ y la de dolor urente, más lento y prolongado, a la de fibras C. El bloqueo selectivo de cada uno de estos grupos de fibras nerviosas elimina selectivamente la cualidad correspondiente del dolor, conservándose la otra.

Receptores viscerales

Para entender la codificación de los mensajes sensoriales originados en las vísceras hay que tener en cuenta que una parte significativa de la información sensorial visceral no evoca una sensación consciente. El rango de sensaciones originadas en las vísceras es reducido; por lo general se limita a las de incomodidad y dolor. Algunas sensaciones, como la de repleción de la vejiga urinaria o repleción gástrica, no son inicialmente molestas, pero pueden hacerse desagradables si el estímulo progresa o persiste largo tiempo, sin que cambie la cualidad de la sensación.

Los receptores viscerales que codifican estímulos que no evocan sensaciones conscientes (barorreceptores y quimiorreceptores arteriales, receptores de volumen en aurículas, receptores de distensión pulmonar), son específicos para una forma de energía (deformación mecánica, PO_2, PCO_2 y pH) y codifican de manera precisa la naturaleza, intensidad y curso temporal de su estímulo adecuado. Su información es utilizada para la regulación refleja de algunos parámetros del medio interno y no para la activación de vías sensoriales.

El otro gran grupo de receptores viscerales lo forman aquellos que sí evocan sensaciones conscientes cuando son estimulados. Se ha sugerido la existencia de una

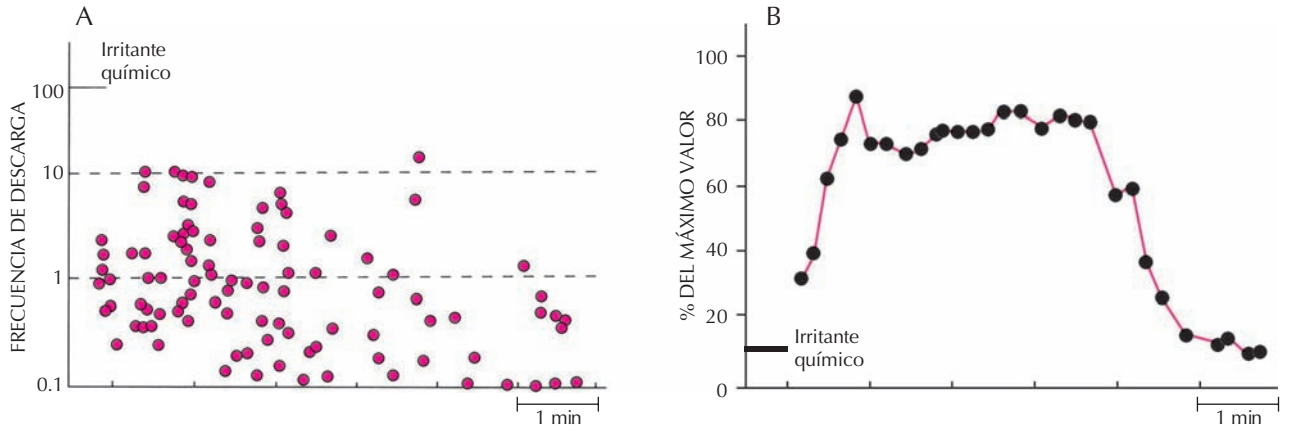


Figura 5.17. Relación entre la descarga de un nociceptor cutáneo y la percepción subjetiva de dolor. Los datos se obtuvieron registrando una fibra nerviosa nociceptora amielínica que inervaba el dorso de la mano y aplicando sobre su campo receptor un irritante químico (aceite de mostaza). *A*. Descarga de la fibra. *B*. Cuantificación de la sensación del dolor urente, expresada como porcentaje del total de una escala analógica.

población de receptores viscerales de bajo umbral, separada de otra formada por nociceptores, para explicar el paso de las sensaciones viscerales inocuas a las dolorosas. Este paso ocurriría por la activación sucesiva de cada una de estas poblaciones (Fig. 5.18). En una serie de vísceras (corazón, vesícula y vías biliares, útero) se ha probado la existencia de receptores de alto umbral (nociceptores viscerales), que responden a estímulos de intensidad por encima del rango normal y que constituirían auténticos nociceptores viscerales.

Otros receptores viscerales, por ejemplo los mecanorreceptores en la pared del colon, responden de manera graduada a la distensión, comenzando a disparar desde rangos inocuos. Puede pensarse, como sugiere la teoría de la intensidad, que a medida que aumenta la magnitud del estímulo se incrementa la frecuencia de descarga de estos receptores, y que cuando la respuesta aferente alcanza una determinada intensidad, el mensaje es interpretado como doloroso (Fig. 5.18). Esto exigiría sin embargo una gran homogeneidad en el umbral de disparo de todos los receptores intestinales, cosa que no se ha observado experimentalmente. Más plausible es la interpretación de que las intensidades crecientes de estimulación periférica van reclutando fibras nerviosas de umbral cada vez más alto y que la sensación final depende de un proceso de sumación central. Así se explicaría el paso de la sensación inocua de distensión a la de dolor que se experimenta al expandir progresivamente el recto o el colon (Fig. 5.18).

VÍAS DE TRANSMISIÓN DE LA INFORMACIÓN SOMATOVISCERAL

La información somática del tronco y de las extremidades llega a la médula espinal por los nervios espinales, mientras que la visceral lo hace a través de los nervios del sistema nervioso autónomo. Por su parte, las fibras que inervan la cabeza se dirigen al tronco del encéfalo siguiendo algunos pares craneales, especialmente el trigémino.

Las fibras aferentes viscerales utilizan tanto el sistema parasimpático como el simpático, aunque en una proporción muy diferente (Fig. 5.19). Así, alrededor del 80% de las fibras del nervio vago son aferentes, mientras que éstas sólo forman el 20% de los nervios simpáticos. En el gato

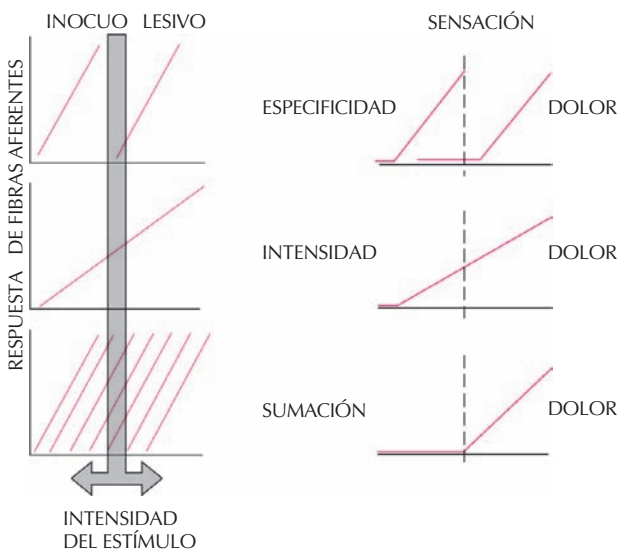


Figura 5.18. Diagrama de los tres posibles mecanismos de codificación de los estímulos lesivos por los nociceptores viscerales (teorías de la especificidad, intensidad y sumación). Se ha representado la relación que existiría en cada caso entre la intensidad del estímulo y la descarga de las fibras sensoriales viscerales, correlacionándolas con la percepción de sensaciones dolorosas.

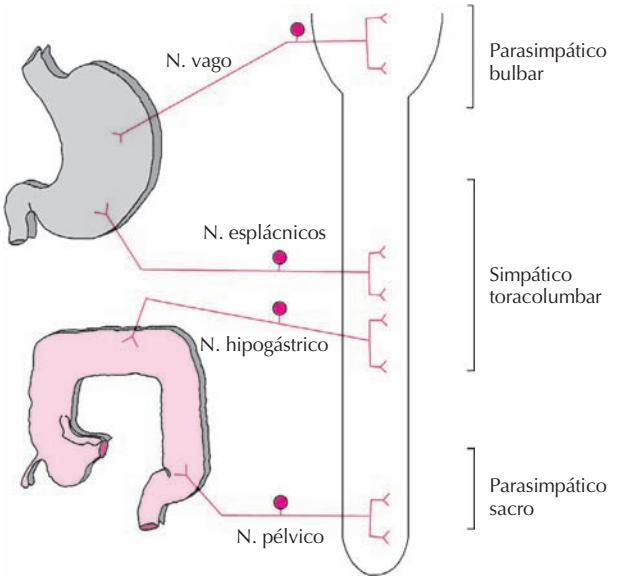


Figura 5.19. La mayoría de los órganos internos recibe una doble inervación sensorial visceral. Las fibras parasimpáticas vagales inervan los órganos torácicos y abdominales, mientras que las parasimpáticas sacras lo hacen con el colon distal, el recto y otros órganos pélvicos. Las fibras aferentes viscerales simpáticas proporcionan inervación sensorial adicional a la mayoría de los órganos.

hay alrededor de 3 veces más fibras aferentes de origen abdominal que viajan por los nervios parasimpáticos (vago y pélvico) que por los simpáticos (esplácnicos y colónicos). La inmensa mayoría de estas fibras son amielínicas. Se ha propuesto que esta inervación doble de las vísceras se debe a que el simpático lleva las aferentes implicadas en las sensaciones viscerales, mientras que las funciones reflejas y reguladoras, evocadas por estímulo visceral, son activadas por las fibras aferentes contenidas en los nervios parasimpáticos. En favor de esta interpretación está la observación de que el estímulo eléctrico de los nervios simpáticos en pacientes produce dolor intenso y su bloqueo elimina el dolor visceral, cosa que no ocurre con la estimulación o el bloqueo de los nervios parasimpáticos.

Ganglios raquídeos

Las neuronas sensoriales primarias que dan origen periféricamente a las diferentes clases de receptores sensoriales somatoviscerales del tronco y las extremidades tienen su cuerpo neuronal situado en los ganglios raquídeos y envían la prolongación central de su axón a la médula espinal. La diversidad de estas neuronas sensoriales primarias se refleja no sólo en la especialización funcional de sus terminaciones periféricas, sino también en la variedad de neuropéptidos que puede encontrarse en su citoplasma (sustancia P, CGRP, somatostatina, colecistoquinina, VIP). A veces dos o más de estos neuropéptidos coexisten en la misma neurona. Aunque algunos de ellos parecen funcionar como neurotransmisores centrales (p. ej., la SP) y son además liberados a nivel periférico como parte de la inflamación neurógena, otros no poseen una función conocida hasta el momento.

De las neuronas sensoriales primarias presentes en los ganglios raquídeos, la gran mayoría (aproximadamente el 90 %) inerva estructuras somáticas (piel y mucosas, músculos, tendones, articulaciones), mientras que sólo el 10% se dirige a las vísceras toracoabdominales. Ello supone que cada neurona posee un campo receptor visceral muy extenso, dada la gran superficie del área esplácnica, lo que implica una escasa especificidad en la posible localización de los estímulos.

Cada neurona cutánea de un ganglio raquídeo determinado inerva un área circunscrita de la piel a la que se denomina **dermatoma**. Existe una organización segmentaria de los dermatomas de acuerdo con la segmentación espinal, aunque se produce un solapamiento considerable entre dermatomas contiguos (Figura 5.20). Al penetrar en la médula espinal, los axones aferentes que forman las raíces dorsales se van segregando en función de su diámetro, de modo que las fibras más gruesas se sitúan en la porción medial y las más finas en la porción lateral de la raíz dorsal.

Médula espinal

Una parte de los axones aferentes de grueso calibre que forman las raíces dorsales asciende sin interrupción a través de los cordones posteriores de la médula espinal hasta llegar al bulbo raquídeo, donde establecen su primera sinapsis. Funcionalmente, estas fibras se corresponden con mecanorreceptores cutáneos, articulares y musculares, responsables de la mecanorrecepción cutánea de bajo umbral y de la propiocepción. Constituyen la **vía de los cordones posteriores o de las columnas dorsales**, que forman parte del llamado **sistema lemniscal** (Fig. 5.21), caracterizado anatómicamente por utilizar el lemnisco medial para sus proyecciones al tálamo y, funcionalmente, por su elevada especificidad, como se describirá más adelante.

Las fibras aferentes más finas (A δ y C) provenientes sobre todo de terminaciones nociceptoras y termorreceptoras, viajan sólo cortas distancias en la sustancia blanca medular y terminan penetrando en el asta posterior de la médula espinal. También lo hacen con ellas las ramas colaterales de los gruesos axones mecanorreceptores que forman la vía de los cordones posteriores. En el asta posterior, las fibras aferentes primarias establecen sinapsis con neuronas localizadas en las distintas láminas de Rexed y a este nivel tiene lugar un amplio procesamiento de la información sensorial y su modulación por estructuras nerviosas de niveles más altos. En conjunto, los axones de las neuronas sensoriales espinales se decusan al lado contrario y se incorporan al cordón anterolateral de la médula, formando la vía de los cordones anterolaterales, compuesta a su vez por tres vías funcionales: el haz neoespinotalámico,

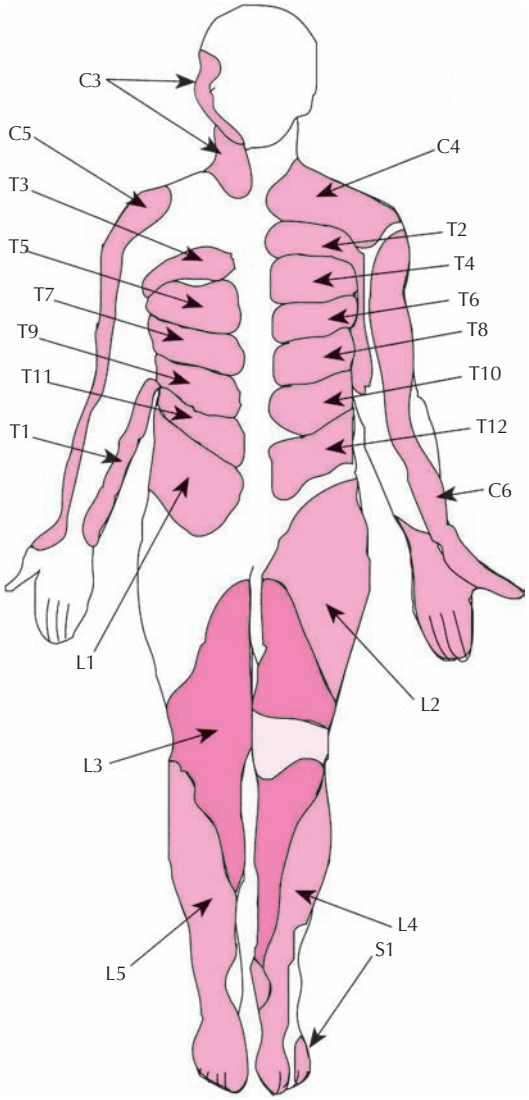


Figura 5.20. Los dermatomas representados en la figura son las áreas de inervación cutánea de cada una de las raíces dorsales correspondientes a los diferentes segmentos espinales. Existe un acusado grado de solapamiento entre dermatomas contiguos; por ello, se han dibujado a cada lado del cuerpo los dermatomas de segmentos medulares alternativos.

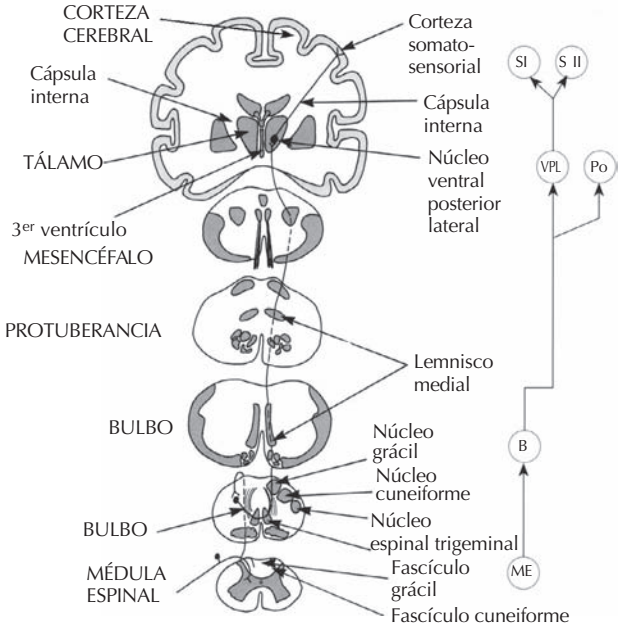


Figura 5.21. Organización de las vías nerviosas encargadas de transmitir la información mecanorreceptora cutánea, muscular y articular (sistema lemniscal). En el lado izquierdo se representan de forma esquemática y en el derecho en relación con sus correspondientes estructuras anatómicas. Las fibras aferentes sensoriales primarias ascienden por los cordones posteriores de la médula espinal (ME) hasta el bulbo (B), donde establecen sinapsis. Los axones de las neuronas bulbares se decusan y ascienden por el lemnisco medial hasta el núcleo ventral posterior lateral del tálamo (VPL). Las proyecciones talámicas alcanzan la corteza somestésica primaria (SI) y secundaria (SII).

el haz paleoespinotalámico y el haz espinotectal, subdividido de acuerdo con el destino final de las fibras en espinobulbar y espinomesencefálico (Fig. 5.22).

El haz neoespinotalámico está constituido fundamentalmente por axones de neuronas espinales que reciben aferencias de mecanorreceptores cutáneos. Este sistema conserva un elevado grado de especificidad y las fibras acaban incorporándose al lemnisco medial, de cuyo sistema funcional forman parte.

Los haces paleoespinotalámico y espinotectal están constituidos por axones de neuronas espinales con entradas nociceptoras, termorreceptoras o múltiples. Su camino ascendente supraespinal está interrumpido por numerosos relevos sinápticos. Constituyen lo que se denomina funcionalmente **sistema anterolateral o extralemniscal**.

Tronco del encéfalo

Las vías sensoriales ascendentes penetran en el tronco del encéfalo (bulbo raquídeo, protuberancia y mesencéfalo), donde establecen sinapsis.

Los axones que viajan por los cordones posteriores realizan su primera sinapsis en los núcleos grácil (o delgado) y cuneiforme, del bulbo raquídeo (también llamados de Goll y de Burdach, respectivamente). Las neuronas de relevo de estos núcleos proyectan a través del lemnisco medial en el complejo ventrobasal del tálamo contralateral. A este sistema se le unen en el lemnisco medial las fibras del haz neoespinotalámico, que viaja por los cordones anterolaterales.

Las fibras del haz paleoespinotalámico hacen sinapsis en el núcleo gigantocelular del bulbo raquídeo y se dirigen a los núcleos intralaminares del tálamo. Los axones que forman los haces espinorreticulares finalizan en la formación reticular del bulbo (haz espinobulbar) o del mesencéfalo (haz espinotectal).

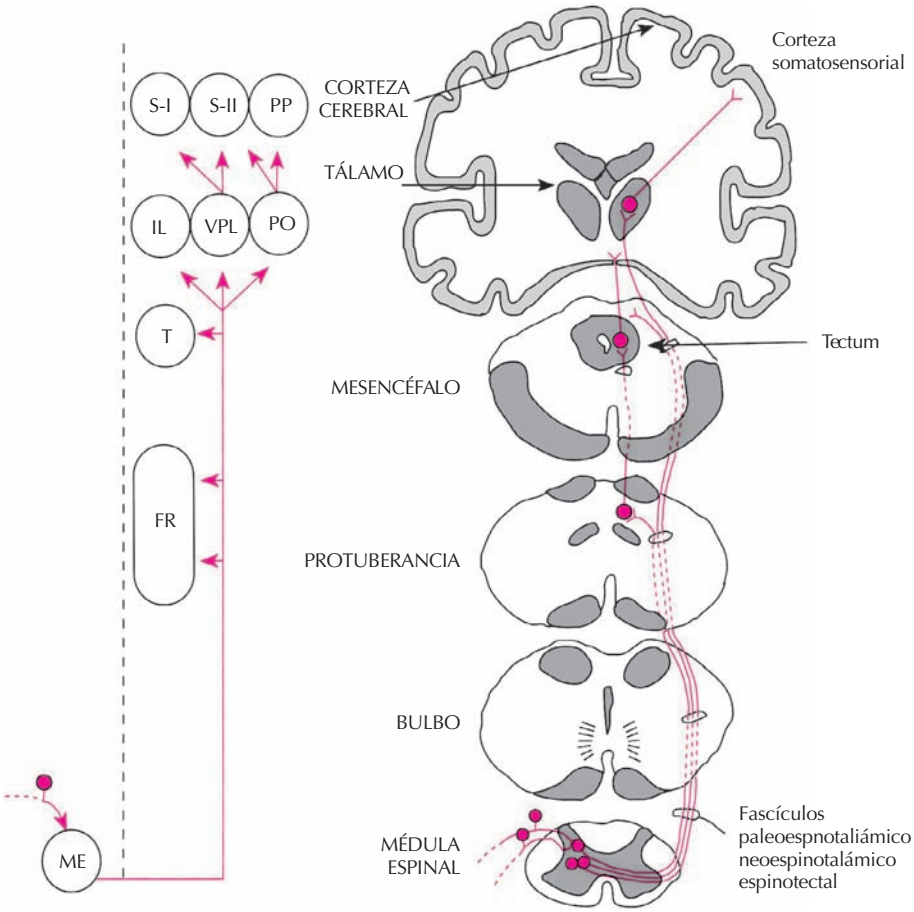


Figura 5.22. Organización anatómica del sistema anterolateral. La información sensorial llevada por fibras nerviosas finas nociceptoras y termorreceptoras termina en la médula espinal (ME). Las neuronas espinales se proyectan a la formación reticular (FR), el tectum (T) y los núcleos talámicos intralaminares (IL), ventral posterior lateral (VPL) y del grupo posterior (PO). Desde el tálamo, las proyecciones finales alcanzan la corteza somestésica primaria (S-I), la secundaria (S-II) y la corteza parietal posterior (PP). Otra vía originada en la formación reticular alcanza el hipotálamo tras un relevo sináptico en el mesencéfalo.

Sistema trigeminal

Las fibras sensoriales que inervan la cara, la cavidad bucal, la lengua y el ojo tienen sus neuronas sensoriales primarias en el ganglio trigémino o de Gasser. Un número más reducido de fibras sensoriales de la cabeza proviene de los pares craneales VII (facial), IX (glosofaríngeo) y X (vago). Los axones de las neuronas trigeminales entran en el tronco del encéfalo y acaban estableciendo sinapsis en los núcleos trigeminales. Éstos se denominan núcleo principal y núcleo espinal, subdivididos a su vez en núcleo oral, núcleo interpolar y núcleo caudal. El núcleo principal (así como parte del oral) es equivalente funcionalmente a los núcleos grácil y cuneiforme, pues como éstos recibe información mecanorreceptora de bajo umbral, posee alta especificidad y se proyecta a través del lemnisco medial al tálamo contralateral. Las fibras trigeminales termorreceptoras y nociceptoras descienden fundamentalmente al núcleo caudal, que posee una organización en láminas semejante a la de la médula espinal. Las neuronas de este núcleo proyectan a la formación reticular del mesencéfalo, así como a la región talámica posterior y a los núcleos intralaminares del tálamo (Fig. 5.23).

Tálamo

Los axones sensoriales que viajan por el lemnisco medial, provenientes de los núcleos grácil y cuneiforme y de los núcleos trigeminales principal y oral terminan en un área somatosensorial específica del tálamo, el núcleo o complejo ventrobasal, subdividido en núcleo ventral posterolateral (VPL) que recibe aferencias del tronco y las extremidades, y el núcleo ventral posteromedial (VPM), al que llegan las proyecciones trigeminales.

Las neuronas reticulares en las que terminaban los tractos espinotectal y trigeminal extralemniscales proyectan en los núcleos intralaminares y núcleos de la línea media del tálamo. En tales núcleos finalizan igualmente los axones del haz paleoespinotalámico. En conjunto, estos núcleos reciben el nombre de núcleos talámicos inespecíficos, por su falta de discriminación sensorial desde el punto de vista funcional.

Corteza cerebral

Las proyecciones talámicas que transportan la información somatovisceral alcanzan dos regiones corticales

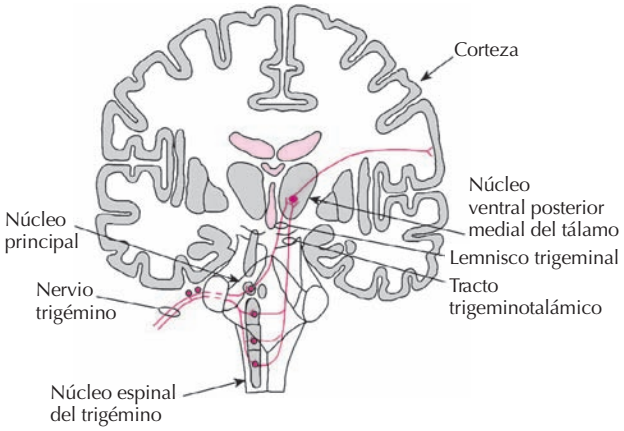


Figura 5.23. Organización anatómica del sistema trigeminal. Las neuronas sensoriales primarias mecanorreceptoras alcanzan el núcleo principal, cuyas proyecciones llegan al núcleo ventral posteromedial del tálamo por el sistema lemniscal y de allí a la corteza somestésica del lado contrario. Las aferencias sensoriales de temperatura y dolor establecen sinapsis con neuronas del núcleo espinal, alcanzando el tálamo por el tracto trigeminotalámico, que forma parte del sistema anterolateral, extralemniscal y proyecta a la formación reticular. Desde los núcleos intralaminares y ventral posterior medial del tálamo alcanzan la corteza somestésica primaria.

específicas: el área S-I, llamada corteza sensorial somática primaria, correspondiente a las áreas 3, 2 y 1 en la circunvolación poscentral (parietal ascendente) y el área S-II, corteza sensorial somática secundaria localizada en la porción superior del surco lateral (cisura de Silvio), subdividida a su vez en rostral y caudal (Figura 5.24).

PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN SOMATOVISCERAL

Desde el punto de vista funcional se distinguen dos grandes sistemas encargados de llevar la información somatovisceral hasta los centros superiores del sistema nervioso central: uno, el **sistema específico**, responsable de transmitir la informacion cognitiva, precisa y discriminativa, de las diferentes modalidades y cualidades sensoriales, que está anatómicamente asociado al sistema del lemnisco medial. Otro, el **sistema inespecífico**, que mediaría la puesta en marcha, como consecuencia de la activación de las aferentes somatoviscerales, de una serie de reacciones generales, tales como las de alerta cortical, reacciones afectivas, respuestas del sistema nervioso vegetativo, y que tendría su sustrato anatómico en las vías extralemniscales. Esta división, útil en términos didácticos, es excesivamente simplista y la adscripción de las diferentes vías ascendentes que llevan la información somatosensorial a uno u otro sistema sólo puede establecerse con carácter general.

La información originada en los distintos tipos de receptores sensoriales periféricos es procesada en niveles ascendentes del sistema nervioso central para dar lugar finalmente a las complejas percepciones que constituyen el mundo sensorial somatovisceral.

Procesamiento de la información en la médula espinal

En la médula espinal, los axones mielínicos gruesos de carácter mecanorreceptor que ascienden al bulbo formando la vía de los cordones posteriores conducen a gran velocidad (70 m/s) la información mecanorreceptora cutánea fina de receptores de bajo umbral de adaptación rápida y lenta, al igual que la información de mecanorreceptores articulares de bajo umbral y mecanorreceptores musculares y tendinosos, implicados en las sensaciones de posición, movimiento y fuerza. Su lesión específica a nivel espinal produce pérdidas sensoriales en la percepción de la rugosidad y textura de los objetos, en la topognosis (localización de un estímulo cutáneo), en la discriminación de dos puntos, así como en la estereognosis (reconocimiento de las formas por palpación), sensaciones de presión ligera y de peso de los objetos.

Algunas colaterales de las fibras que ascienden por los cordones posteriores, así como los axones más finos de las raíces dorsales (fibras A-δ y C), asociados fundamentalmente a termorreceptores y nociceptores, penetran en la sustancia gris de la médula espinal, estableciendo contacto con las neuronas que la constituyen y que se clasifican, en función de sus aferencias, en varios tipos funcionales (Fig. 5.25).

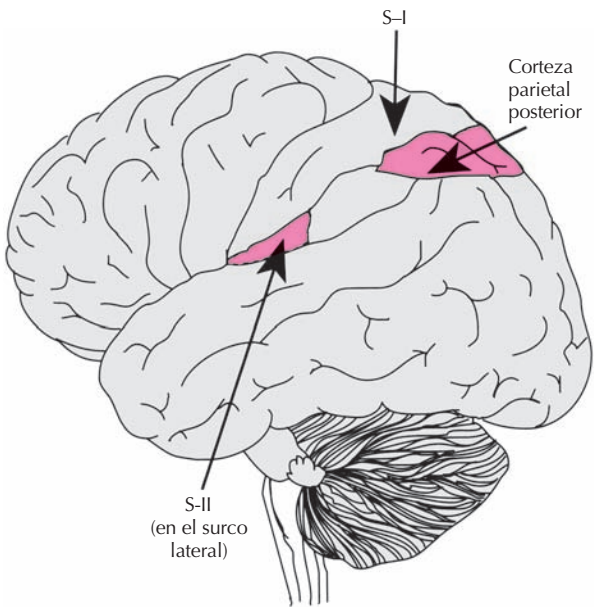


Figura 5.24. Localización de las áreas somestésica primaria y secundaria en la corteza cerebral.

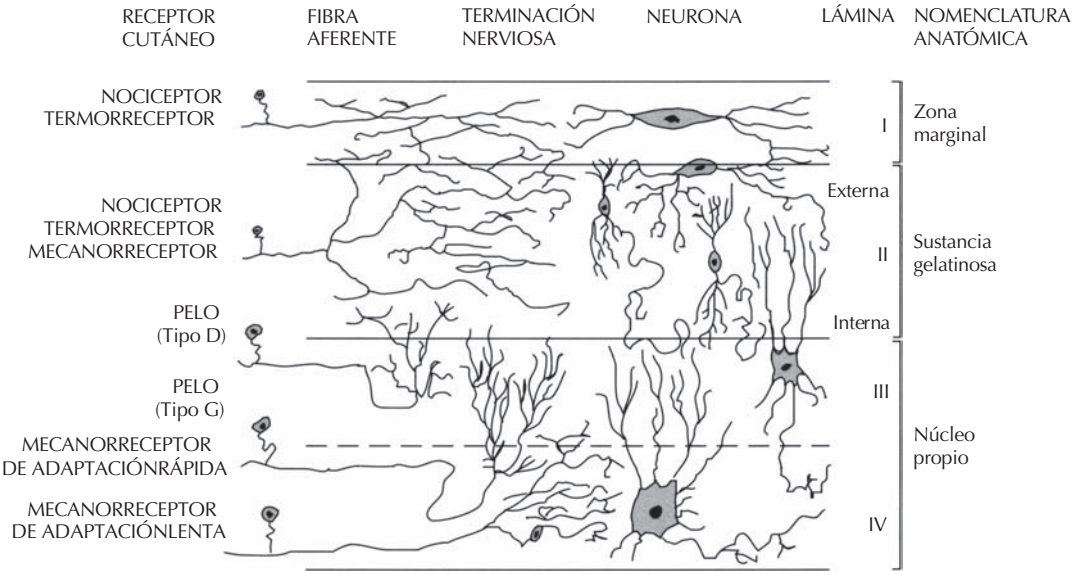


Figura 5.25. Diagrama esquemático de la organización neuronal y las entradas sinápticas a la superficie del asta posterior de la médula espinal. Se representa una sección transversal imaginaria que ilustra las terminaciones nerviosas aferentes y los elementos neuronales presentes en las cuatro primeras láminas del asta posterior. A la izquierda se enumeran los tipos de fibras aferentes y los correspondientes grupos de receptores sensoriales asociados a éstas. A la derecha se ha representado la división laminar del asta posterior y su nomenclatura anatómica.

Neuronas mecanorreceptoras de bajo umbral

Se las llama también neuronas de clase 1 y responden selectivamente a estímulos táctiles o a presión cutánea suave, así como al movimiento de los pelos de la piel. Se localizan en las láminas III a VI. Proyectan sus axones al tracto neoespinotalámico y en algún caso a los cordones posteriores.

Neuronas propioceptoras

También llamadas de clase 4, se localizan principalmente en la lámina VI y responden al movimiento articular en el rango normal. Se proyectan principalmente en los haces espinotalámicos.

Neuronas termorreceptoras

Son neuronas situadas fundamentalmente en la lámina I y responden específicamente a las aferencias de termorreceptores de calor o de frío. Sus proyecciones ascienden por los haces espinotalámicos. Son más abundantes en el núcleo del trigémino, en correspondencia con la mayor sensibilidad térmica de la cara.

Neuronas nociceptoras

Son neuronas que reciben aferencias directas exclusivamente de nociceptores A-δ y C (mecano-nociceptores y nociceptores polimodales). Se las llama también de clase 3 y se localizan principalmente en la lámina I. Constituyen la vía de transmisión de la información nociceptora específica y se proyectan en los haces espinotalámicos, de los que constituyen un 20-25% del total de fibras, así como en el haz espinotectal.

Neuronas multirreceptoras

También llamadas de amplio rango dinámico o clase 2, están situadas principalmente en la lámina V y reciben información convergente de muy variados tipos de fibras aferentes, incluyendo mecanorreceptores de bajo umbral de tejidos superficiales y profundos, y de nociceptores. Se proyectan en todas las vías ascendentes de los cordones anterolaterales.

Convergencia de la información somática y visceral

Las aferencias viscerales que viajan con los nervios simpáticos alcanzan la médula espinal a través de la cadena simpática toracolumbar y los ramos comunicantes. Los cuerpos celulares de estas fibras sensoriales viscerales se sitúan en los ganglios raquídeos, donde constituyen menos del 7% del total de neuronas sensoriales en los niveles T8 y T9, que es donde se proyectan los nervios esplácnicos. Dado que estas neuronas llevan la información del dolor visceral de la parte superior del abdomen, puede afirmarse que esta sensación visceral está servida por un número muy reducido de fibras aferentes.

Las prolongaciones centrales de las neuronas sensoriales primarias viscerales terminan en las láminas I y V, esquivando las láminas intermedias. Así pues, y al igual que

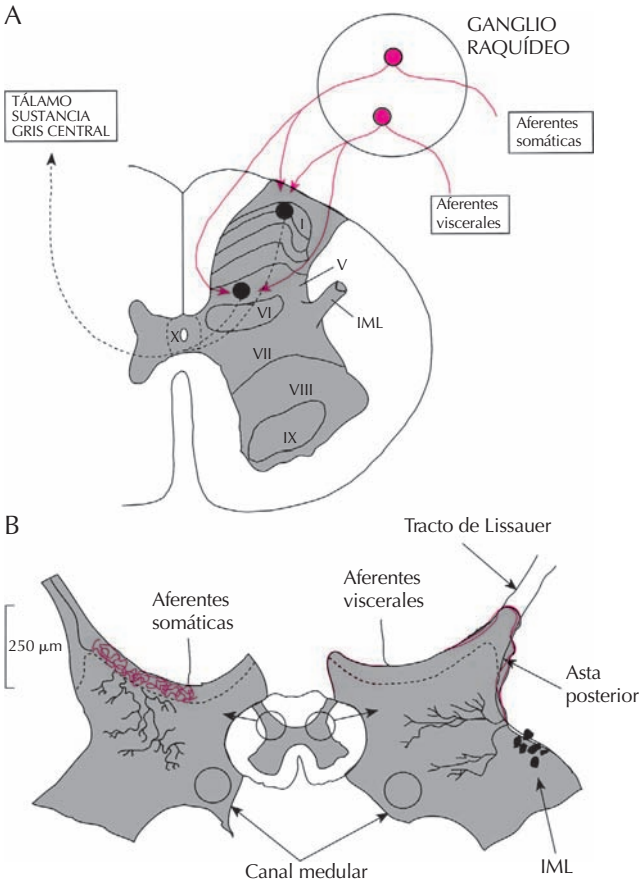


Figura 5.26. Terminación de las aferentes viscerales y somáticas en el asta posterior. *A*. Esquema que muestra cómo las aferentes viscerales y somáticas convergen en las neuronas de las láminas I y V, que proyectan a su vez en regiones específicas del cerebro. *B*. Reconstrucción de las proyecciones de las aferentes somáticas (izquierda) y viscerales (derecha) al segmento torácico 9 de la médula espinal de gato, realizada a partir de cortes seriados transversales, tras marcar las fibras aferentes con peroxidasa. Obsérvese la ausencia de proyecciones viscerales a la sustancia gelatinosa, cuyo borde ventral se ha señalado con una línea de puntos. IML, asta intermedio- lateral.

ocurre con la información muscular, las fibras viscerales no conectan con la sustancia gelatinosa del asta posterior (lámina II), lo que indica que este area está implicada solamente en el procesamiento de la información cutánea (Fig. 5.26).

En relación con la recepción de información visceral, las neuronas espinales pueden clasificarse en *somáticas*, cuando responden solamente al estímulo de campos receptores cutáneos o subcutáneos y *viscerosomáticas*, que son las que, además de excitarse por la estimulación de estructuras somáticas, pueden evocarse mediante la estimulación natural de vísceras (por ejemplo, la vesícula biliar) o por aplicación de impulsos eléctricos en los nervios esplácnicos. No se ha demostrado la existencia de neuronas espinales con aferencias exclusivamente viscerales.

A pesar del escaso número de neuronas aferentes primarias viscerales, éstas se ramifican extensamente en la médula espinal, de manera que un 75% de las neuronas de ésta responden al estímulo del esplácnico y son por tanto somatoviscerales. Existe pues una gran divergencia de la información visceral en la médula espinal. Como era de esperar por la distribución de las aferencias viscerales en las láminas de la sustancia gris espinal, las neuronas somatoviscerales se localizan fundamentalmente en las láminas I, V, VII y VIII, mientras que las somáticas se sitúan en las láminas II, III, IV y V.

Las neuronas viscerosomáticas de la médula espinal ofrecen el sustrato funcional a la teoría de la convergencia-proyección propuesta por Ruch para explicar el dolor referido. Según esta teoría, algunas aferentes viscerales convergen con aferencias cutáneas (o musculares) nociceptoras en la misma neurona. La información se proyecta por los haces espinotalámicos hasta la corteza cerebral, donde se interpreta la activación resultante de la estimulación visceral como originada en la piel, interpretación derivada de las experiencias previas, en las que esa misma vía había sido activada por estimulación cutánea. Las neuronas viscerosomáticas son previsiblemente las neuronas convergentes requeridas por esta teoría, ya que: 1) Reciben aferencias convergentes somáticas y viscerales. 2) Sus aferencias somáticas incluyen proyecciones de estructuras somáticas profundas tales como músculos, ligamentos y tendones. 3) Tienen entradas de nociceptores cutáneos. 4) La información visceral que les llega se activa sólo por niveles lesivos de estimulación. 5) Algunas de ellas proyectan sus axones al tálamo y a la formación reticular por los cordones anterolaterales del lado opuesto (Figura 5.26).

El elevado grado de divergencia de las aferentes primarias viscerales se mantiene en otros niveles del sistema nervioso central. Ello da lugar a la activación de los sistemas motor y autónomo, disparando las reacciones generales características de la nocicepción visceral: un dolor difuso y mal localizado referido a áreas somáticas, reflejos visceroviscerales que alteran el control vegetativo de las vísceras y reflejos viscerosomáticos que dan lugar a espasmos musculares prolongados (Fig. 5.27).

Modulación del mensaje sensorial en la médula espinal

Modulación espinal segmentaria

La transmisión de la información nociceptiva de la médula espinal a centros supraespinales se encuentra bajo mecanismos de control, algunos de los cuales están enteramente localizados en la misma médula espinal y a los que por lo tanto se les conoce como controles segmentarios. Entre ellos destacan los mecanismos de control presináptico mediante los cuales los impulsos que entran en la médula espinal conducidos por fibras aferentes primarias activan interneuronas en la sustancia gris, las cuales a su vez despolarizan las terminaciones de otras fibras aferentes. Esta despolarización ocasiona una liberación sináptica reducida del transmisor químico y, por tanto, una reduc-

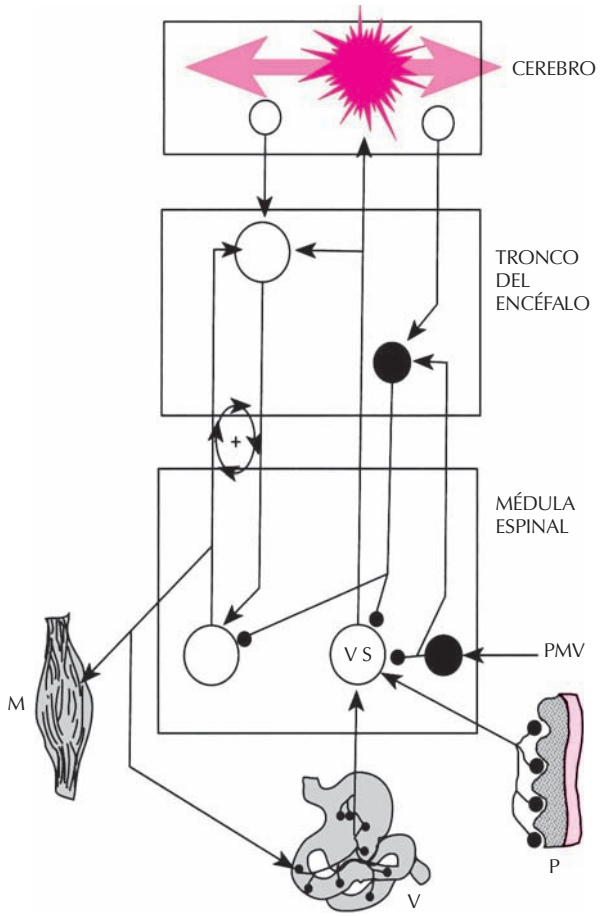


Figura 5.27. Esquema del procesamiento de la información visceral nociceptiva por el sistema nervioso central. La percepción del dolor visceral depende de la activación de vías convergentes víscero-somáticas (VS), cuya actividad puede ser modulada por interacciones a nivel segmentario de entradas procedentes de la piel (P), los músculos (M) u otras vísceras (V), así como por sistemas inhibitorios suprasegmentarios. Estas vías inhibitorias están representadas por las neuronas en negro. Además, los circuitos excitatorios entre la médula espinal y el tronco del encéfalo (en blanco) ayudan a mantener la actividad intrínseca del sistema, dando lugar a reflejos motores y autónomos aumentados y a dolor persistente.

ción en la eficacia de transmisión de impulsos. El sistema de inhibición presináptico afecta a todas las fibras aferentes primarias y no sólo a las de origen nociceptivo, y es un sistema sumamente organizado que actúa como mecanismo de autocontrol de los impulsos aferentes de fibras sensoriales complementarias.

Por otro lado, existen mecanismos de control sensorial postsináptico que actúan tanto sobre las neuronas de clase 2 como sobre las de clase 3. Estos sistemas, mediados enteramente por interneuronas espinales, son activados por la excitación de los mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral, lo cual explica la conducta habitual de muchos animales superiores, incluido el hombre, de lamerse o acariciarse una zona herida. Este mecanismo es el causante de las acciones terapéuticas de la estimulación eléctrica de nervios periféricos (TENS, del inglés *transcutaneous electrical nerve stimulation*) la cual tiene como objetivo el activar fibras aferentes de bajo umbral incrementando de este modo la inhibición postsináptica de las neuronas espinales nociceptivas. La famosa *«teoría de la compuerta de control»* pretendió ofrecer una mecanismo neuronal que explicara esta propiedad. Aunque la propiedad en sí existe y está mediada por sistemas medulares, el mecanismo celular originalmente propuesto por la teoría de la compuerta ha demostrado ser erróneo.

Numerosos datos experimentales señalan a las neuronas de las capas superficiales de la médula, especialmente a las de la lámina II o sustantia gelatinosa, como mediadoras de los mecanismos medulares de control nociceptivo. Basados en estos datos experimentales, Cerveró y cols. han propuesto que el control segmentario de la transmisión nociceptiva a nivel medular se basa en una inhibición recíproca mediante la cual la activación de un canal sensorial evoca la inhibición de otros canales sensoriales de signo distinto. Este sistema recuerda al control de los reflejos medulares en el cual la activación de las motoneuronas de un músculo evoca paralelamente la inhibición de las motoneuronas de los músculos antagonistas. La base experimental de este modelo es la existencia de neuronas en la sustancia gelatinosa con propiedades inversas a las de las neuronas de las capas circundantes, es decir inhibidas en vez de excitadas por estímulos aferentes cutáneos.

Plasticidad de los mecanismos espinales nociceptivos

Como ya hemos descrito anteriormente, la estimulación nociva de la periferia altera las propiedades funcionales de los nociceptores, que quedan sensibilizados a estímulos subsiguientes. La estimulación continuada también modifica las propiedades de las neuronas espinales, reflejando no sólo el aumento de actividad de los nociceptores periféricos, sino también la aparición de alteraciones funcionales intrínsecas de las redes neuronales espinales. Estas alteraciones incluyen fenómenos tales como aumentos de tamaño de los campos receptores cutáneos, aumentos en la excitabilidad neuronal y pérdidas de la capacidad codificadora de impulsos nociceptivos. Estos cambios se agrupan bajo el nombre genérico de «plasticidad neuronal» o «sensibilización central», y se piensa que contribuyen directamente a las alteraciones sensoriales que aparecen como consecuencia de lesiones periféricas, tales como la hiperalgesia secundaria y el dolor evocado por el tacto en zonas alejadas de la lesión originante.

En este sentido, se han descrito aumentos de tamaño de los campos receptores de neuronas espinales como consecuencia de lesiones cutáneas traumáticas o inflamatorias de origen mecánico, térmico y químico, tanto de la piel como de tejidos subcutáneos y viscerales. Paralelamente se han observado aumentos en la excitabilidad de reflejos

espinales, lo cual indica un incremento generalizado de la excitabilidad espinal. También se han observado cambios plásticos indicativos de sensibilización central en neuronas del núcleo del trigémino secundarios a la estimulación nociva de estructuras faciales.

Sin embargo, conviene señalar que las consecuencias centrales de la estimulación nociva no son simplemente un aumento indiscriminado de la excitabilidad del sistema nervioso. El sistema nociceptivo retiene un alto grado de selectividad, de forma que la sensibilización central se expresa preferentemente en algunas neuronas nociceptivas, pero no en todas. Igualmente, los aumentos de excitabilidad central dependen fundamentalmente de la actividad aferente generada en los nociceptores periféricos de modo que, a medida que la actividad aferente decrece, la hiperexcitabilidad disminuye, aunque con un curso temporal más largo. Por ejemplo, la aplicación de estímulos intensos, pero que no producen daño tisular, altera fácilmente las propiedades funcionales de las neuronas nociceptivas de clase 2, pero no las de las neuronas específicas de clase 3, las cuales, para alterar sus propiedades, precisan de estímulos que induzcan lesión tisular. En la médula espinal torácica las neuronas convergentes que reciben aferencias tanto de la piel como de la vesícula biliar aumentan el tamaño de sus campos receptores cutáneos con la aplicación de estímulos nocivos biliares, pero no las neuronas vecinas, que no poseen aferencias de la vesícula biliar. Es pues evidente que la expresión de cambios plásticos centrales es un proceso selectivo que depende de la presencia de aferencias periféricas altamente organizadas.

Modulación endógena del dolor

La percepción de las sensaciones dolorosas puede ser modificada por numerosos procedimientos terapéuticos, médicos y quirúrgicos, pero existen dos procedimientos totalmente naturales que pueden alterar profundamente e incluso abolir el dolor: i) la aplicación de un estímulo doloroso aún más intenso en otro lugar del organismo y ii) niveles elevados de excitación psicógena y de estrés.

El hecho de que *«el dolor inhibe al dolor»* es conocido desde antiguo y ha sido usado terapéuticamente a lo largo de los siglos. El mecanismo neurofisiológico que media este tipo de inhibición del dolor se conoce como DNIC (*Diffuse Noxious Inihibitory Controls*) y se comentará más adelante. Por otro lado, unos niveles elevados de excitación psicógena y de estrés, por ejemplo durante la práctica de deportes competitivos o en casos de lucha y combate, modifican la percepción del dolor hasta el extremo de que es posible padecer lesiones traumáticas intensas sin que se perciba sensación dolorosa alguna. Este tipo de modulación endógena del dolor se expresa mediante mecanismos que ya aparecen a niveles muy elementales de la integración nociceptiva, incluso en la médula espinal. Los mecanismos medulares de modulación incluyen tanto aquellos que tienden a inhibir la transmisión de impulsos nociceptivos (inhibición descendente) como a los que tienden a amplificar e incrementar el dolor (excitación descendente). Las circunstancias individuales y sociales del sujeto determinan cuál de estos dos mecanismos prevalece, lo cual a su vez determina si la sensación dolorosa se reduce, para facilitar la huida, o aumenta, para facilitar la curación.

Inhibición supraespinal de la transmisión dolorosa

Durante los últimos veinte años se han publicado numerosos estudios que demuestran la existencia de mecanismos supraespinales de control y modulación de la transmisión de impulsos nociceptivos a través de la médula espinal. Muchos de estos estudios también describen la eficacia de la estimulación eléctrica de estas áreas supraespinales, especialmente la sustancia gris periacueductal y los núcleos del rafe, en la reducción del umbral del dolor en animales despiertos. La opinión más compartida es que existe un mecanismo de inhibición descendente que se origina en la sustancia gris periacueductal, establece un relevo en los núcleos del rafe y termina en el asta posterior de la médula espinal inhibiendo la actividad de las neuronas nociceptivas medulares. Dicho sistema utiliza una serie de transmisores químicos, incluyendo la serotonina y los opiáceos endógenos, cuyas funciones son tratadas con detalle en otros capítulos de este libro.

Otra forma bien conocida de inhibición descendente es la llamada inhibición tónica, que se pone de manifiesto en experimentos electrofisiológicos bloqueando reversiblemente la médula espinal mientras se registran las descargas de neuronas nociceptivas situadas caudalmente al punto de bloqueo. Es importante señalar que las zonas supraespinales en donde se originan las inhibiciones fásicas y las tónicas no coinciden, por lo que se supone que ambos tipos de inhibición son expresiones de mecanismos funcionales distintos. De hecho, estas formas de inhibición descendente afectan a casi todas las formas de transmisión sensorial y no sólo a la nociceptiva, por lo que se piensa que representan un mecanismo general de control sensorial no específicamente relacionado con las sensaciones dolorosas.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el sistema de inhibición conocido como DNIC proporciona una base neurofisiológica a la observación habitual de que el dolor inhibe al dolor. Estímulos nocivos aplicados a distintas zonas del organismo inhiben las respuestas de las neuronas nociceptivas de la médula espinal que reciben aferencias de puntos diferentes. Se trata de un sistema difuso, no organizado somatotópicamente, que se activa de modo general, actuando preferentemente sobre las neuronas de la clase 2 y en el que la magnitud de la inhibición depende de la intensidad del estímulo doloroso remoto. Las vías espinales que median el componente ascendente de este sistema se localizan en el cuadrante anterolateral de la médula, mientras que las que median el componente descendente se encuentran en el cordón dorsolateral.

Excitación descendente

El control supraespinal de la transmisión de impulsos nociceptivos a través de la médula espinal no sólo tiene componentes inhibidores, sino también excitadores. Se ha demostrado que algunas neuronas nociceptivas de la médula espinal se excitan mediante la estimulación eléctrica de áreas supraespinales, y también se ha descrito la existencia de excitación tónica descendente similar a la inhibición tónica antes descrita. Esta forma de excitación descendente actúa aumentando la excitabilidad de neuronas espinales mediante circuitos de retroalimentación positiva entre la médula y el bulbo raquídeo que mantienen la actividad de las vías nociceptivas más allá del tiempo de aplicación del estímulo periférico.

La excitación descendente media los aumentos duraderos de excitación central que se observan después de la aplicación de estímulos nocivos. Estos aumentos de excitabilidad central se expresan como aumentos de sensaciones dolorosas, de hiperreflexia espinal y de actividad vegetativa. En general, el control descendente de las sensaciones dolorosas incluye elementos de inhibición y de excitación, cuyo balance final determina la magnitud y duración de las sensaciones dolorosas evocadas por un estímulo nocivo.

MECANISMOS DEL DOLOR ANORMAL

Ya hemos señalado repetidamente que el dolor, como sensación normal, es una señal de alarma que alerta al organismo de la presencia de una lesión. Por ello, a medida que la lesión se reduce, el dolor va también desapareciendo. Sin embargo, en los casos en los que la lesión afecta al mismo sistema nervioso, el dolor puede ser de muy larga duración, no responder al tratamiento y generar sensaciones anormales que el paciente reconoce como diferentes de las sensaciones dolorosas normales. El generalmente largo curso temporal que caracteriza al dolor neuropático es una consecuencia directa de la complejidad del proceso de reparación tisular en el sistema nervioso. Por ejemplo, en un caso de lesión traumática del nervio cubital, la cicatrización de los tejidos del brazo que rodean al nervio puede haberse completado en unos días, mientras que la regeneración nerviosa de las fibras lesionadas y la reinervación del territorio del nervio puede llevar meses o, en los casos complicados, no llegar a lograrse nunca del todo, especialmente si se desarrollan neuromas o si el tejido cicatricial alrededor de la herida impide la regeneración normal del nervio. El proceso de cicatrización y reparación de las lesiones del tejido nervioso es complejo y limitado, y su alivio se debe generalmente más a un proceso de compensación funcional que a la pura regeneración anatómica. Por ello, las lesiones del sistema nervioso dejan numerosas secuelas, entre ellas las sensaciones dolorosas anormales. Las sensaciones dolorosas anormales y desconcertantes que padecen los pacientes con dolor neuropático son debidas a la alteración que se produce tras la lesión en los sistemas neurales encargados del procesamiento normal de la sensación de dolor.

Los dolores anormales pueden subdividirse en dos grandes grupos: las neuropatías periféricas y el dolor central. El motivo principal de esta distinción es que ambos síndromes dolorosos están mediados por mecanismos fisiopatológicos distintos. Sin embargo, algunas formas de dolor anormal comparten síntomas periféricos y centrales (por ejemplo, la neuralgia postherpética), por lo que es necesario señalar que los síndromes dolorosos anormales poseen componentes fisiopatológicos que, iniciados en la periferia, acaban también afectando al sistema nervioso central.

Neuropatías periféricas

En los axones de las neuronas aferentes primarias se producen diferentes procesos patológicos como consecuencia de la sección o daño de sus ramas periféricas. Si el nervio periférico ha sido seccionado traumáticamente o si las ramas periféricas degeneran debido a procesos neuropáticos como la diabetes, los somas celulares de los ganglios raquídeos no mueren, sino que inducen la regeneración de su rama periférica, formando un cono de crecimiento que produce ramificaciones. Si el nervio regenera siguiendo los tubos neurales originales formados por las células de Schwann, las ramificaciones de los conos de crecimiento pueden volver a alcanzar sus tejidos diana y la regeneración termina. Pero si estas guías faltan o la destrucción del nervio ha sido más completa se forma un amasijo de ramificaciones de crecimiento desordenado que da lugar a un neuroma.

Descargas espontáneas

Tanto las ramificaciones de crecimiento como las terminaciones de los neuromas e incluso los somas en los ganglios raquídeos de las fibras dañadas producen impulsos y descargas espontáneas debidas a aumentos de excitabilidad de las membranas de las fibras en regeneración. Las ramificaciones neurales de los conos de crecimiento y los somas de las fibras aferentes primarias adquieren capacidades transductoras similares a las que originalmente tenían sus correspondientes receptores sensoriales periféricos. Muy frecuentemente, las zonas dañadas de los nervios desarrollan mecanorrecepción y se transforman en mecanorreceptores sensibles a contracciones musculares, movimientos y presiones ligeras a través de la piel. Asimismo, algunas de estas terminaciones adquieren propiedades termorreceptoras y quimiorreceptoras, respondiendo a cambios de temperatura y a la liberación de mediadores de la inflamación como la bradiquinina, la histamina y la serotonina. En algunos casos se ha observado también sensibilización en nociceptores intactos, pero que terminan en una zona cuya inervación periférica ha sido dañada.

Después de una lesión periférica, las fibras aferentes primarias lesionadas desarrollan una sensibilidad especial-

mente alta a las catecolaminas circulantes, lo cual determina que los agonistas adrenérgicos o la estimulación de fibras simpáticas eferentes evoquen actividad en las fibras nociceptivas en regeneración. Esta sensibilidad adrenérgica de las fibras nociceptivas durante el proceso de regeneración puede desempeñar un papel decisivo en síndromes dolorosos en los cuales se sabe que el sistema simpático mantiene o aumenta el dolor.

La actividad nerviosa generada por estas causas en fibras aferentes nociceptoras dañadas llega al sistema nervioso central y sigue siendo procesada como actividad nociceptiva, dando lugar, por tanto, a sensaciones de dolor espontáneo. Por otro lado, y como consecuencia de la actividad espontánea en fibras aferentes no nociceptivas, aparecen parestesias y disestesias. En ambos casos, las sensaciones son anormales, ya que están evocadas por descargas que no siguen los patrones ordenados que genera normalmente la activación fisiológica de los receptores sensoriales.

Alteraciones centrales provocadas y mantenidas por lesiones periféricas

Algunas de las características de las sensaciones dolorosas evocadas por las neuropatías periféricas o las lesiones de los nervios podrían deberse no sólo a las descargas aferentes anormales descritas anteriormente, sino a alteraciones centrales generadas y mantenidas por dichas descargas. Estudios en pacientes y en voluntarios han demostrado que la alodinia, es decir, el dolor evocado por el tacto, se debe principalmente a una alteración en el procesamiento central de impulsos originados en mecanorreceptores de bajo umbral conectados a fibras gruesas Aβ cuya activación evoca normalmente sensaciones no dolorosas al tacto. Por ello, el bloqueo de tales fibras mielínicas en pacientes con alodinia reduce o elimina completamente el síntoma. Sin embargo, este dolor neuropático de tipo Aβ es inducido y se mantiene mediante la descarga de los nociceptores, sensibilizados o no. La interpretación más aceptada sostiene que la descarga inicial de los nociceptores induce la alteración central en el tipo de sensación evocada por la activación de mecanorreceptores de bajo umbral, que pasa de tacto a dolor, alteración que se mantiene mientras duran las descargas aferentes provenientes de los nociceptores periféricos.

Dolor central

Como consecuencia de las lesiones neurológicas de la médula espinal, el bulbo raquídeo, el tálamo o la corteza cerebral, aparecen a menudo dolores anormales de presentación espontánea o evocada. Las causas más frecuentes de síndromes dolorosos de origen central son las lesiones traumáticas de la médula, especialmente las que afectan a segmentos situados por encima del primer segmento lumbar o las que producen zonas isquémicas que afectan a vías ascendentes nociceptivas, tales como el fascículo espinotalámico. En estos casos, el dolor se localiza en la zona periférica hiposensible o anestesiada por causa de la lesión neurológica. Una característica muy específica del dolor central que lo distingue del dolor neuropático evocado por lesiones de nervios periféricos, es el tiempo de inicio de los síntomas dolorosos, que suelen aparecer semanas o incluso meses después de la lesión neurológica causante.

La mayor parte de las observaciones electrofisiológicas de la actividad neuronal en zonas centrales lesionadas se ha obtenido en pacientes a los que se les practicaba cirugía estereotáxica para la implantación de electrodos. En estos casos se llevaron a cabo registros previos con microelectrodos a fin de delimitar las zonas y núcleos cerebrales que se pretendía destruir o en los que se iban a implantar electrodos de estimulación. En tales pacientes se han detectado zonas talámicas cuyas neuronas muestran actividad espontánea de alta frecuencia, un patrón neuronal no observado en pacientes normales. Estas zonas del tálamo corresponden, según el mapa somatotópico, a las zonas del cuerpo a las que los pacientes refieren sus sensaciones dolorosas. Se supone que la actividad anormal de estas neuronas talámicas causa las sensaciones de dolor espontáneo que caracterizan a los síndromes dolorosos centrales, especialmente los de origen talámico. Además, la microestimulación eléctrica de estas zonas evoca sensaciones de dolor similares o idénticas a las sensaciones de dolor clínico que los pacientes describen.

También producen dolor central las enfermedades que causan la destrucción de fibras aferentes primarias y de sus terminaciones centrales en la médula y complejo trigeminal, bien sea por muerte de las neuronas sensoriales primarias de origen (como por ejemplo en la neuralgia postherpética) o bien por lesiones de las raíces dorsales (como en la avulsión del plexo braquial). En animales de experimentación se han observado descargas paroxísticas de alta frecuencia en neuronas espinales desaferentadas, que parecen ser responsables de las manifestaciones de conducta dolorosa que presenta el animal, ya que la intensidad de estas reacciones de conducta anormal es proporcional al número de neuronas que muestran descargas anormales.

BIBLIOGRAFÍA

Cerveró, F., y Morrison, J. F. B.: «Visceral sensation». *Progr. Brain Res.* Vol. *67,* Elsevier, Amsterdam, 1986.

Belmonte, C., y Cerveró, F.: «Neurobiology of nociceptors». Oxford Univ. Press, Oxford, 1996.

Schmidt, R. F.: «Fundamentals of Sensory Physiology», Springer Verlag, Heidelberg, 1981.

Schmidt, R. F., y Thews, G. Eds.: «Human Physiology». Part III. *General and Special Sensory Physiology*, Springer Verlag, Berlín, Heidelberg, New York, 1989.

Willis, W. D. Jr.: «The Pain System». *The Neural basis of Nociceptive Transmission in the Mammalian Nervous System.* Karger, Basel, 1985.

Willis, W. D. Jr., y Coggeshall, R. E.: «Sensory mechanisms of the spinal cord» (2.a ed.). Plenum Press, New York, 1991.

Capítulo 6

Sistema motor I: Médula espinal. Tono muscular. Control de la postura y del equilibrio. Generación del movimiento

Mario Dvorkin y Daniel P. Cardinali

- Postura y movimientos
- Organización general del sistema motor
- Primer nivel de control motor: reflejos motores
- Integración de los reflejos medulares motores
- Los «capataces» del sistema motor: control del tono muscular
- Postura
- Patrones de lesión motora
- Signos asociados a la lesión de la neurona central
- Los «arquitectos» de la obra: la corteza cerebral y el movimiento voluntario
- Bibliografía

Ciertamente es todo un espectáculo el contemplar lo que los animales pueden hacer con su cuerpo, cómo nadan los peces, cómo vuelan las aves, cómo cazan los felinos y cómo se desplazan los atletas. Una parte importante de nuestro cerebro está dedicada a la realización de estas proezas y la denominamos sistema motor. El sistema motor es el brazo eferente o de comando del sistema nervioso somático. Éste, a diferencia del autónomo, es el responsable de relacionarnos con nuestro entorno o medio externo.

POSTURA Y MOVIMIENTOS

Los animales nos vemos obligados a desplazarnos en el medio externo a fin de conseguir alimentos y pareja, para nuestra supervivencia y la de nuestra especie. Para realizar estas acciones el cuerpo debe mantener una posición en el espacio que denominamos postura.

Esta postura debe adaptarse a las fuerzas externas que operan sobre el mismo (en especial la gravedad) y que tienden a desestabilizarnos. En una situación estática nuestra postura debe ser lo más estable posible; al desplazarnos, ésta debe ser lo suficientemente flexible como para no impedir el movimiento.

La postura y el movimiento no pueden ser separados, sino que son complementarios, como las caras de una moneda. Siguiendo la vieja discusión entre Parménides y Heráclito, uno podría definir el movimiento como una sucesión rápida de posturas (como la cinematografía) o bien decir que la postura se crea con la dinámica del movimiento. Para los fines docentes tomaremos el concepto de postura para la posición estática de nuestro cuerpo en el espacio y de movimiento para el desplazamiento del mismo. Mantendremos esta división al estudiar el sistema motor, ya que separaremos los sistemas que participan en cada uno de ellos.

ORGANIZACIÓN GENERAL DEL SISTEMA MOTOR

El movimiento, aun el más simple, implica una enorme cantidad de procesamiento de información y numerosas neuronas relacionadas. Por otro lado, cada movimiento de nuestro cuerpo tiene una repercusión en la postura, por lo que es importante considerar que el sistema motor proporciona respuestas globales para ambos componentes.

Es útil comparar la realización de los movimientos con la de una obra en construcción. En esta última observamos tres categorías básicas, ordenadas jerárquicamente: los albañiles, los capataces y los arquitectos. Los arquitectos son responsables de la planificación (actividad previa al inicio de la obra); los capataces, de la dirección; y los albañiles, de la construcción propiamente dicha. Los tres son indispensables a la hora de construir y el fallo de alguno afectará al éxito de la misma (Fig. 6.1).

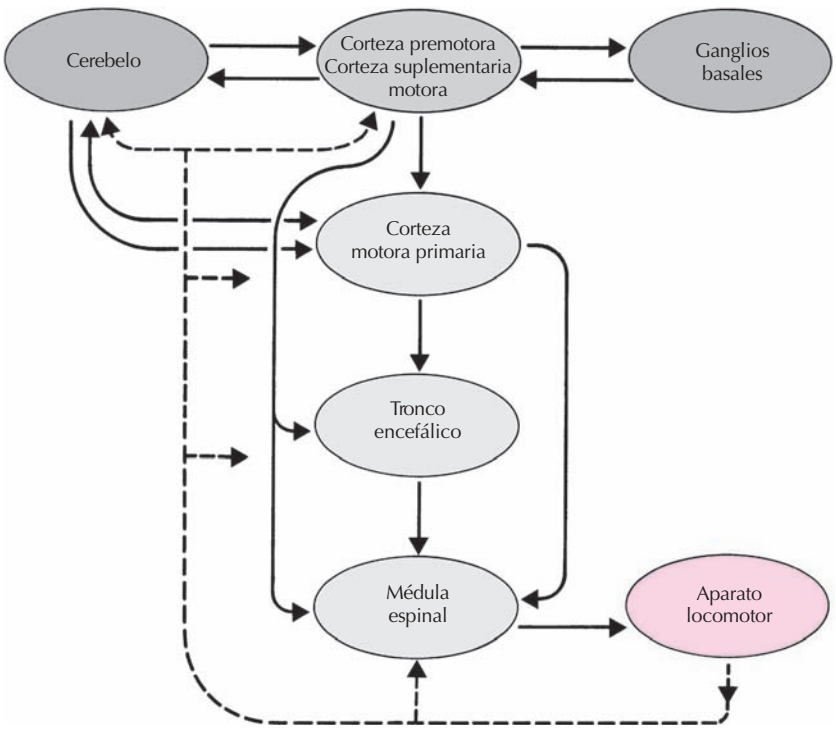


Figura 6.1. Organización jerárquica del sistema motor somático.

Los principales «arquitectos» del sistema motor, que se encargan de la diagramación del programa motor, son las siguientes estructuras corticales y subcorticales:

- área premotora.
- área motora suplementaria.
- corteza parietal posterior.
- ganglios basales.
- cerebrocerebelo.

Los «capataces» o áreas de ejecución del sistema motor son:

- corteza motora primaria.
- núcleo rojo (para el sistema dorsolateral, o del movimiento).
- núcleos motores del tronco del encéfalo como los núcleos vestibulares, tubérculos cuadrigéminos superiores y de la formación reticular (para el sistema ventromedial, o del control de la postura).

Los «albañiles» del sistema motor, que representan la vía final común del sistema y son los responsables directos de la contracción muscular, son:

- las unidades motoras de la médula espinal.
- las unidades motoras de los núcleos de los pares craneales motores.

Los «albañiles» del sistema motor: las unidades motoras

Están formadas por las motoneuronas y las fibras musculares esqueléticas por ellas inervadas. Cada motoneurona puede inervar entre 5 y 2000 fibras, variando la llamada «relación de inervación» (Fig. 6.2). La relación de inervación puede compararse a un carro tirado por caballos. Según el tipo, un carro puede estar tirado por 1, 2, 4 o hasta 8 caballos dirigidos por el mismo cochero. De más está decir que los primeros son más manejables aunque resulten menos resistentes para marchas largas.

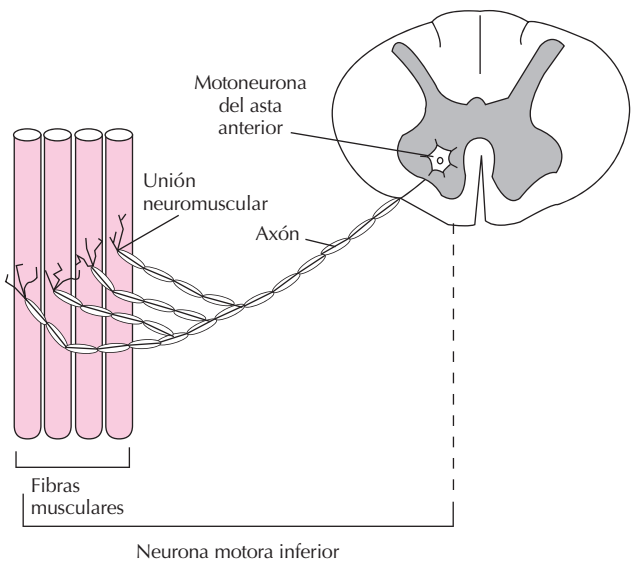


Figura 6.2. La unidad motora.

Existen tres clases de unidades motoras:

- rápidas, formadas por motoneuronas alfa de gran tamaño y diámetro axonal grande (motoneuronas alfa fásicas), conectadas a fibras musculares blancas (con escaso contenido en mioglobina). Están adaptadas para generar fuerza intensa y para trabajos cortos (se fatigan con facilidad) y de gran velocidad (como el hablar o escribir).
- lentas, constituidas por motoneuronas alfa de pequeño tamaño y baja velocidad de conducción axonal (motoneuronas alfa tónicas), unidas a fibras rojas (con elevado contenido en mioglobina) y adaptadas a trabajos de larga duración (como la postura). Generan menos fuerza que las blancas.
- intermedias, o rápidas resistentes a la fatiga. Comparten características de las rojas en cuanto a la fatiga y a la velocidad de las blancas.

En los músculos suele haber una mezcla de estas unidades con predominio del tipo adaptado a la función (rápidas en los músculos del antebrazo y extraoculares, lentas en los abdominales, dorsales, etc.). El entrenamiento deportivo puede influir sobre el predominio de estos tipos (p. ej., lentas en los corredores de maratón, rápidas en los velocistas) en el mismo grupo muscular.

Reclutamiento de unidades motoras

Los distintos tipos de unidades motoras en un mismo músculo se activan secuencialmente siguiendo la necesidad de generación de fuerza. Los estímulos débiles activan primero las motoneuronas de menor diámetro que inervan fibras rojas, de forma que se genera poca fuerza y una contracción sostenida. A medida que se necesita más fuerza se activan las motoneuronas intermedias, de diámetro mayor que las lentas, y por último las grandes, que corresponden a las motoneuronas rápidas, las que generan mucha fuerza con rápida fatiga. Esta activación proporcional al diámetro de las neuronas se conoce como «principio del tamaño».

Médula espinal

Las motoneuronas, parte neural de la unidad motora, se disponen en la médula en las astas ventrales. Las motoneuronas que inervan músculos de la línea media o axiales (trapecio, esplenios, espinales, glúteos, abdominales, esternocleidomastoideo, etc.) se disponen hacia dentro y hacia delante (ventromediales), formando una columna en toda la médula (Fig. 6.3).

Las motoneuronas alfa de los músculos y los miembros se sitúan en la parte externa y dorsal del asta ventral

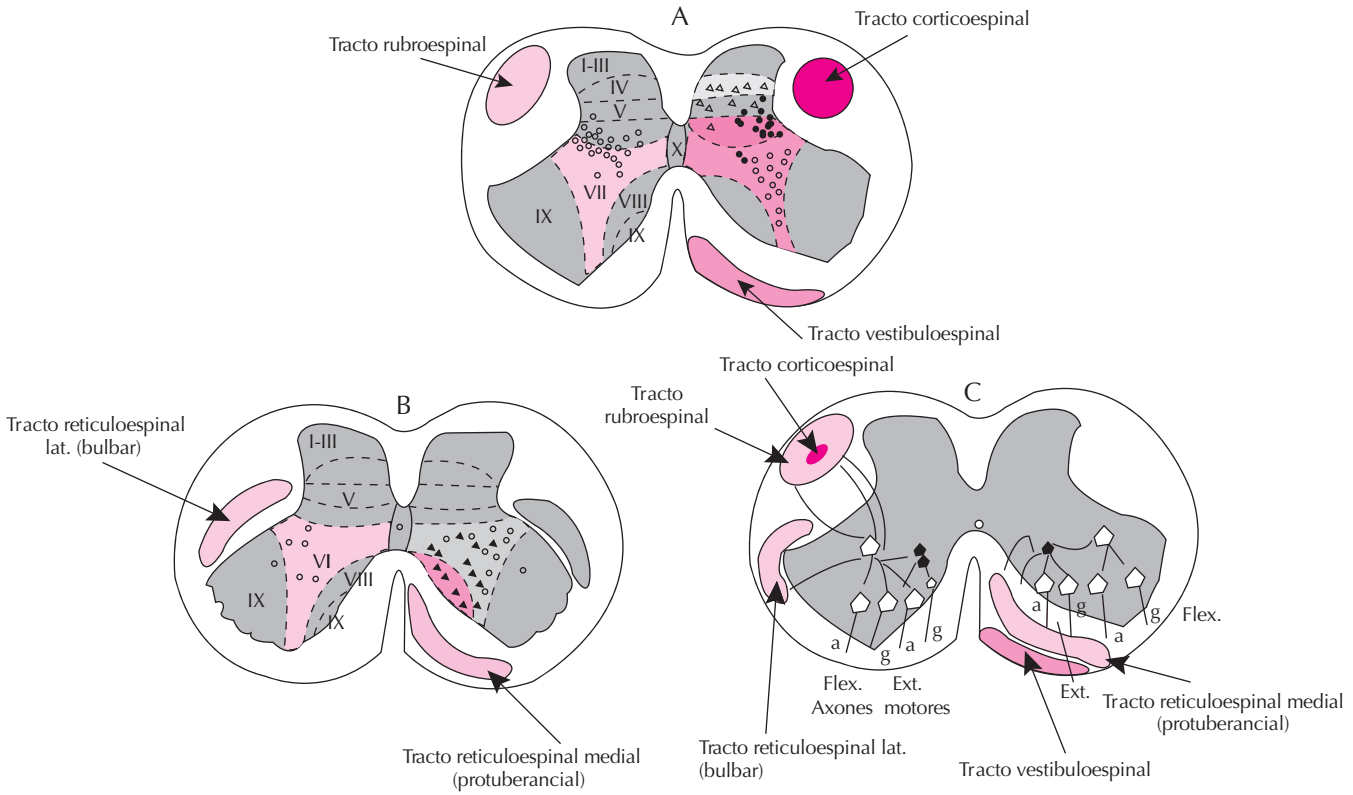


Figura 6.3. Posición de las vías motoras descendentes más importantes en la médula espinal. *A*. Los círculos en blanco representan las terminaciones del tracto rubroespinal; los cuadrados, terminaciones del tracto vestibuloespinal. Los círculos en negro, terminaciones del tracto corticuloespinal. Los triángulos en blanco representan las terminaciones de fibras procedentes de SI. *B*. Terminaciones de las vías reticuloespinal medular (círculos en blanco) y pontina (triángulos en negro).

(dorsolateral), lo que genera un ensanchamiento de la médula al nivel donde se encuentran (cervical y lumbar), por lo que no conforman una columna continua. Las motoneuronas que inervan músculos flexores se ubican en la porción posterior, y las que inervan los extensores, en la porción ventral. A su vez, las motoneuronas que inervan los músculos proximales se disponen más cerca de las de los ventromediales y las de los distales, de forma más externa (Fig. 6.3).

Como vemos, en la médula ya existe una distinción funcional para las motoneuronas relacionadas con la postura (ventromediales) y los movimientos (dorsolaterales).

En el ser humano existen tres tipos de entrada para controlar las motoneuronas:

- directa de los receptores sensoriales (las fibras Ia que vienen del huso neuromuscular y establecen sinapsis directamente con ellas).
- directa de la corteza motora primaria (haz piramidal) y del núcleo rojo (haz rubroespinal).
- indirectas a través de interneuronas o redes propioespinales (interneuronas Ia, Ib, II del huso neuromuscular, II de alto umbral, Renshaw, propioespinales).

Interneuronas

En la médula espinal se encuentran diferentes tipos de interneuronas, que se disponen por detrás de las motoneuronas (láminas V y VI) y permiten:

- conectar a éstas entre sí, tanto en el mismo segmento como entre los segmentos por debajo y por encima de las mismas (interneuronas propioespinales cortas y largas) formando una red de interconexión que permite organizar la médula espinal como una unidad funcional.
- retransmitir información de receptores sensoriales y de centros motores supraespinales, a las motoneuronas alfa (interneuronas Ia, Ib, II, FRA).
- coordinar la actividad de las motoneuronas en la médula espinal (interneuronas de Renshaw, interneuronas Ia, Ib).
- integrar las señales locales con los osciladores medulares y troncales generadores de patrones de movimiento y las áreas de ejecución cortical y subcortical.

En general, la columna ventromedial se encuentra interconectada por interneuronas en sentido longitudinal y

transversal (con las del otro lado), lo que permite un trabajo solidario de toda la columna ventromedial de un lado entre sí y con la del lado contralateral. Es decir, los músculos posturales de ambos lados de la línea media trabajan en conjunto. En cambio, las motoneuronas dorsolaterales no presentan conexiones con las del otro lado, lo que permite la independencia de los miembros en su movimiento.

PRIMER NIVEL DE CONTROL MOTOR: REFLEJOS MOTORES

Un reflejo es la respuesta motora más elemental que el sistema nervioso puede efectuar. Los reflejos están desencadenados por señales sensoriales sin la participación previa de estructuras superiores, y provocan un tipo de respuesta inmediata y estereotipada. Cuando el sistema nervioso es inmaduro, la mayoría de los movimientos están desencadenados directamente por las señales sensoriales y son reflejos. Éstos aseguran la supervivencia del recién nacido, ya que permiten acercarse a la fuente de alimentos, introducirlos en su organismo, etc. Las ventajas de la rapidez y la infalibilidad de los reflejos se ven oscurecidas por su estereotipia, ya que la gama de respuestas posibles es escasa. Así, los reflejos pasan rápidamente durante el desarrollo a quedar sometidos a la actividad neural de centros superiores, y son inhibidos y desaparecen o se incorporan como elementos de respuestas más complejas.

El reflejo motor se apoya en una estructura conocida como arco reflejo que consta de los siguientes componentes:

- receptor sensorial.
- vía aferente.
- centro integrador (interneurona y/o motoneurona alfa).
- vía eferente.
- efector (músculo esquelético).

Los reflejos motores se clasifican según el estímulo en reflejos profundos o musculares, y en reflejos cutáneos, según provengan de receptores propioceptivos o de estructuras superficiales (exterocepción). Analizaremos en primer término los reflejos profundos.

Reflejo miotático o de estiramiento

Este reflejo tiene una doble importancia: 1) es la base funcional del tono muscular, y 2) presenta gran trascendencia clínica, al permitir evaluar el nivel lesional del sistema nervioso en los pacientes. Su receptor es el huso neuromuscular, una estructura formada por fibras musculares modificadas (fibras intrafusales) rodeadas de tejido conectivo, presente en casi todos los músculos del organismo (Fig. 6.4). Las fibras del huso se disponen de tal manera que las miofibrillas responsables de la contracción

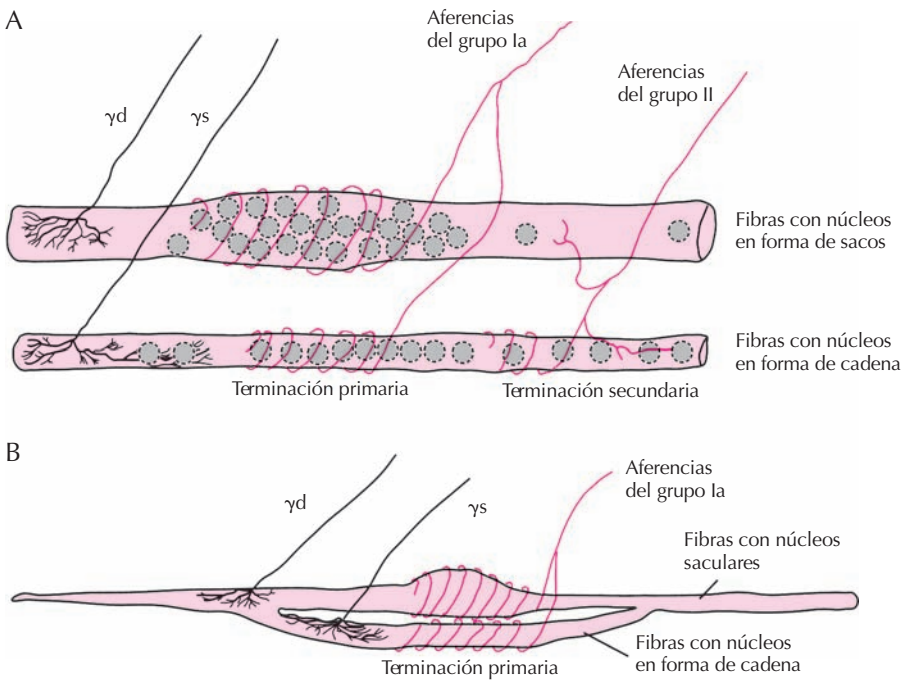


Figura 6.4. *A,* tipos de fibras intrafusales del huso neuromuscular del mamífero. γd = eferencias gamma-dinámicas; γs = eferencias gamma-estáticas. *B,* esquema que muestra la inervación de dos tipos de fibras intrafusales y cómo está la fibra con núcleos en cadena unida a la fibra con núcleos en saco.

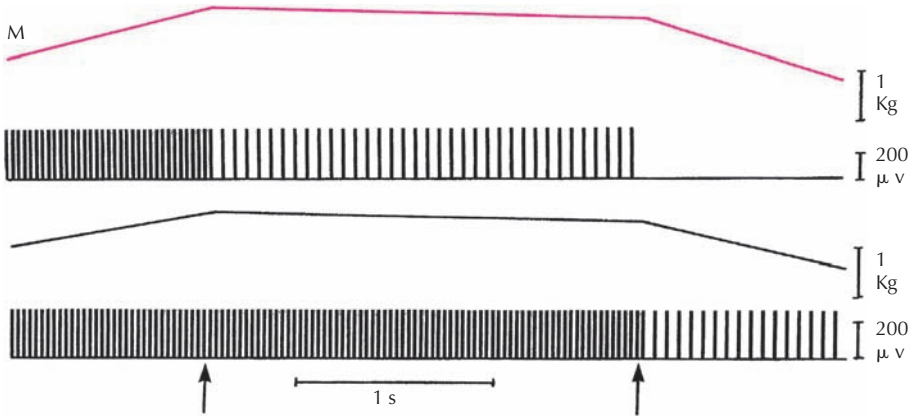


Figura 6.5. Respuestas de las aferencias primarias (Ia) (registro superior) y secundarias (II) (registro inferior) del huso neuromuscular a un estiramiento del músculo que sigue una función de rampa. M = mecanograma.

se encuentran en los extremos, y en el centro se agrupan los núcleos y otras estructuras. Aunque poseen capacidad contráctil, ésta es insignificante para el desarrollo de fuerza muscular. En función de la disposición de los núcleos celulares se identifican dos tipos diferentes de fibras intrafusales:

- en bolsa nuclear.
- en cadena nuclear.

Sobre el centro no contráctil de las fibras intrafusales se disponen las terminaciones nerviosas libres de dos tipos de receptores:

- receptor primario o anuloespiral, que se dispone sobre ambos tipos de fibras intrafusales (en bolsa nuclear y en cadena nuclear). Provienen de neuronas sensoriales espinales con axones de tipo Ia. Son receptores de tipo dinámico, es decir, descargan ante variaciones del estímulo (Figs. 6.5 y 6.6).
- receptor secundario o en roseta, que termina sobre fibras en cadena nuclear. Proviene de neuronas sensoriales espinales con axones de tipo II. Son receptores de tipo estático, es decir, descargan ante la aplicación del estímulo (Figs. 6.5 y 6.6).

El huso neuromuscular es por lo tanto un receptor complejo formado por células musculares y terminaciones neuronales. Cuando el huso es estirado, el segmento central produce cambios en su potencial de membrana, lo que despolariza las terminaciones nerviosas de las fibras Ia y II, transmitiendo así la información del cambio de longitud a la médula espinal. Como el huso neuromuscular se encuentra en paralelo con las fibras del músculo (extrafusales), cada vez que el músculo se estira el huso neuromuscular es estirado, mientras que al contraerse el músculo el huso neuromuscular se colapsa. Por lo tanto, cuanto más estirado está el músculo, más se activa el huso neuromuscular y cuanto más contraído, menor es su activación.

Vía aferente: el receptor primario proveniente de las fibras Ia no sólo es sensible al estiramiento en sí, sino que también detecta cambios en la velocidad del mismo. La información es transmitida vía sistema lemniscal a la corteza, permitiendo inferir el grado de estiramiento de los músculos y por lo tanto la posición de los miembros en el espacio y sus cambios (propiocepción).

Las fibras Ia penetran en la raíz posterior de la médula y se dividen al menos en tres ramas importantes:

- ingresan en el cordón posterior llevando la propiocepción consciente al área 2 de la corteza parietal.

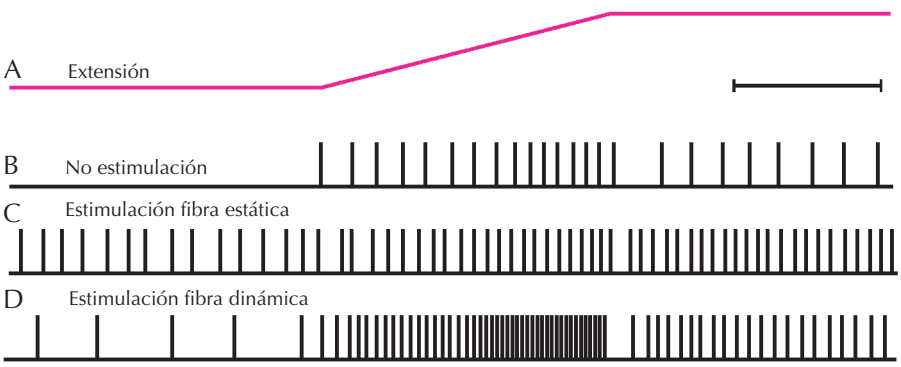


Figura 6.6. Respuestas de las aferencias primarias (Ia) del huso neuromuscular durante el período dinámico del estiramiento del músculo en forma de rampa (*A*). En *B, C* y *D* se observa la respuesta de las aferencias primarias durante la estimulación de las fibras gamma.

- establecen sinapsis con las interneuronas Ia y otras interneuronas para músculos agonistas.
- establecen sinapsis con las motoneuronas alfa de los músculos en los que se ubica el huso neuromuscular.

Esta última conexión conforma el reflejo miotático propiamente dicho, cerrando así el arco reflejo:

Músculo → huso neuromuscular → Ia → [unidad motora] motoneurona alfa → músculo

El objetivo de este reflejo es mantener la longitud del músculo constante. Cuando el músculo está relajado el huso neuromuscular no descarga. Cuándo aquél se estira, el huso neuromuscular se estimula y la descarga de las fibras Ia hace que las motoneuronas alfa contraigan el músculo hasta que el huso neuromuscular deje de descargar (es decir, a la longitud inicial) (Fig. 6.7).

Regulación del reflejo miotático

Los husos neuromusculares pueden ser regulados en cuanto a su sensibilidad al estiramiento, es decir, es posible variar la ganancia de dichos receptores para hacerlos sensibles a estímulos que antes estaban por debajo de su rango de sensibilidad, o para hacerlos responder con mayor intensidad a estímulos antes moderados.

Dicho cambio es regulado por un grupo de motoneuronas diferentes de las alfa, denominadas motoneuronas gamma. Ubicadas también en el asta ventral, las motoneuronas gamma dirigen sus axones al músculo esquelético, pero inervan únicamente las fibras que conforman los husos neuromusculares (fibras intrafusales). Al estimularse el segmento contráctil de las fibras intrafusales, situado en los extremos, la parte central sensible es estirada y por lo tanto descarga de la misma manera que ante el estiramiento del músculo.

Veamos cuál es su significado fisiológico. Cuando el músculo se contrae por debajo de la longitud de reposo,el huso neuromuscular está en «silencio», ya que se encuentra colapsado. En estas circunstancias, la estimulación de las fibras gamma estirará el segmento sensible haciendo que el huso descargue incluso a esa longitud muscular. Es decir, la sensibilidad ha aumentado y ello permite registrar nuevos cambios de longitud que se encuentren a longitudes inferiores a las de reposo. La coactivación de motoneuronas alfa y gamma por estructuras superiores permite que el huso neuromuscular siga descargando aun cuando el músculo se contraiga y el huso neuromuscular se colapse.

En realidad, lo que hacen las motoneuronas gamma es fijar la longitud de reposo. Por ejemplo, si un músculo tiene sus husos neuromusculares en reposo cuando sus extremos están separados 10 cm, siempre que el músculo sea estirado unos 5 cm (es decir, sea llevado a 15 cm de longitud), las motoneuronas alfa descargarán hasta que los husos neuromusculares dejen de descargar (al recuperar la longitud inicial de 10 cm) (Fig. 6.8). Si ahora estimulamos las motoneuronas gamma para que el segmento sensible del huso sea estirado en grado equivalente al estiramiento pasivo anterior, la estimulación de las motoneuronas alfa por las fibras Ia la determinará que el músculo reduzca su distancia de reposo a menos de 10 cm. Si se intenta estirar pasivamente el músculo para devolverlo a su longitud inicial, la activación del reflejo miotático volverá a llevarlo a la nueva longitud establecida para el huso neuromuscular por el sistema gamma.

Existen dos tipos diferentes de motoneuronas gamma:

- las que inervan las fibras en bolsa nuclear, denominadas gamma dinámicas.
- las que inervan las fibras en cadena, o gamma estáticas.

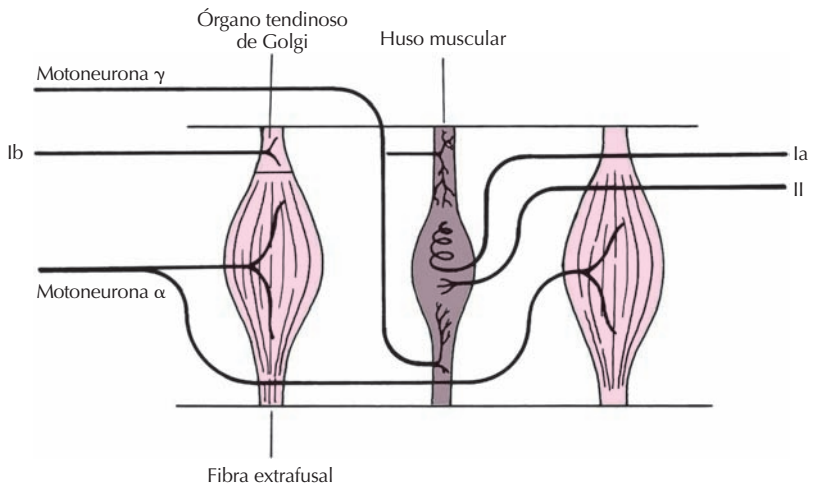


Figura 6.7. El huso neuromuscular está en paralelo con las fibras extrafusales. El órgano tendinoso está en serie.

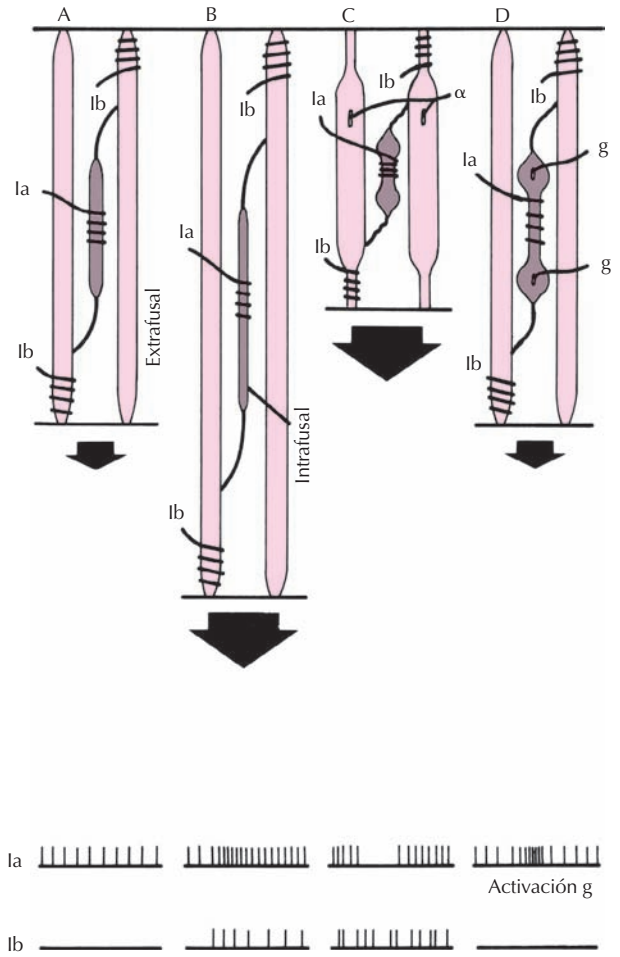


Figura 6.8. Esquema de diversas posiciones de descarga del huso neuromuscular (Ia) y del órgano tendinoso (Ib).

Sus nombres derivan del tipo de receptor inervado: las motoneuronas gamma dinámicas estimulan el receptor primario sensible a los cambios de velocidad (receptor dinámico), y las motoneuronas gamma estáticas sólo lo hacen con el secundario, que no es sensible a los cambios de velocidad de estiramiento, sino al grado del mismo (receptor estático).

En la médula espinal existe información proveniente de receptores secundarios del huso neuromuscular (fibras II), que en lugar de llegar directamente a las motoneuronas alfa, lo hacen a través de interneuronas. Actúan como sinérgicos del reflejo miotático. Asimismo, las interneuronas Ia (estimuladas por las fibras Ia) se encargan de inhibir la acción de las motoneuronas alfa de los músculos antagonistas del músculo que está siendo estirado. Esto facilita que el músculo retorne a su longitud inicial impidiendo que el antagonista lo frene.

Reflejo del órgano tendinoso de Golgi

El órgano tendinoso de Golgi se localiza en el tendón, cerca del cuerpo muscular, y se encuentra en serie con el músculo (a diferencia del huso muscular, que ya hemos visto que está en paralelo). Esto significa que, cuando el músculo es estirado, el tendón se estira con él, activando de esta manera al órgano tendinoso de Golgi.

Cuando el músculo se contrae, el tendón es estirado entre el hueso y el músculo, y el órgano tendinoso de Golgi se estira, a diferencia del huso neuromuscular, que se colapsa (Fig. 6.8). Por lo tanto, el órgano tendinoso de Golgi es un detector de la tensión muscular. Junto con la velocidad y el grado de estiramiento muscular, la tensión muscular constituye una información propioceptiva fundamental para evaluar el movimiento.

Asimismo, en ciertas condiciones, el órgano tendinoso de Golgi desencadena un reflejo que implica sinapsis con interneuronas Ib, de efecto inhibitorio sobre las motoneuronas alfa del mismo músculo. Funciona así en forma inversa al reflejo miotático, de tal manera que el músculo estirado se relaja en vez de contraerse. Este reflejo recibe el nombre de «reflejo miotático inverso». El umbral de estimulación de este reflejo es mucho mayor que el del miotático.

El reflejo del órgano tendinoso de Golgi y el del huso neuromuscular parecen funcionar así como elementos complementarios en la regulación refleja de los movimientos, regulando la fuerza muscular en relación a la carga de trabajo, de la misma manera que el acelerador y el freno de un automóvil.

Reflejo flexor

En el músculo existen terminaciones nerviosas libres que son continuación de fibras tipo II (diferentes de las fibras II del receptor secundario del huso neuromuscular), las que a través de interneuronas FRA ("flexor reflex afferents", aferentes del reflejo de flexión) provocan una variedad de respuestas que dependen del estado de las otras interneuronas medulares. Cuando el músculo es estirado en exceso, el reflejo originado en fibras tipo II produce una inhibición de los motoneuronas alfa, semejante a la observada para el reflejo del órgano tendinoso de Golgi. Por el contrario, ante un estímulo muscular doloroso, la respuesta puede ser una secuencia de activaciones musculares que tiendan a retirar el miembro (o «reflejo de retirada») (Fig. 6.9).

Estas terminaciones de tipo II brindan una amplia gama de respuestas flexoras o extensoras, dependiendo de la información proveniente de varios canales de información. Las interneuronas FRA son fundamentales para encadenar movimientos que asocian flexoextensión alternante (como la marcha), localización y eliminación de un estímulo nocivo (reflejo de rascado), y retirada y apoyo del miembro contralateral (inervación recíproca).

Reflejos cutáneos

A diferencia de los receptores profundos (musculares y osteoarticulares), estos reflejos dependen de receptores presentes en la piel (exteroceptores). El más importante es

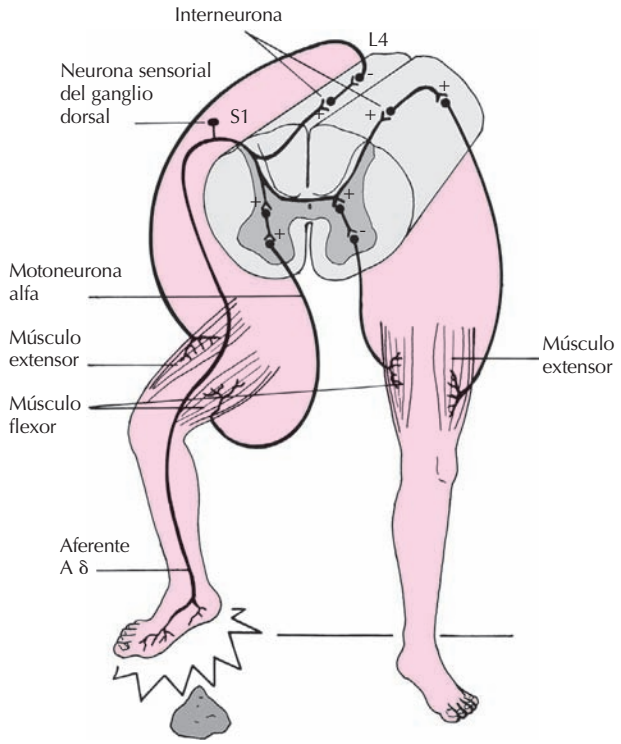


Figura 6.9. Reflejo de flexión o de retirada.

el originado en receptores dolorosos, que a través de las fibras A delta y C establecen sinapsis en la médula con interneuronas FRA, las cuales mediante circuitos polisinápticos se conectan con las motoneuronas alfa del músculo correspondiente al segmento estimulado, activando una respuesta flexora destinada a retirar el miembro del estímulo doloroso (reflejo de retirada). Este reflejo funciona como mecanismo de seguridad para evitar daños en la piel de un miembro, antes incluso de que la información dolorosa se haga consciente en la corteza parietal.

Reflejo de extensión cruzada

Las mismas interneuronas FRA se encargan de inervar los músculos antagonistas del lado opuesto, esta vez para estimularlos en lugar de inhibirlos. Tales conexiones permiten que ante la flexión de un miembro inferior, el otro se extienda para soportar todo el peso del cuerpo y mantener el equilibrio. Es por lo tanto un componente importante de los reflejos posturales.

INTEGRACIÓN DE LOS REFLEJOS MEDULARES MOTORES

Hasta el momento hemos visto cómo las motoneuronas alfa ventromediales y dorsolaterales están conectadas entre sí y con sus aferencias por las interneuronas que funcionan como líneas telefónicas que permiten realizar acciones coordinadas entre las motoneuronas. Por ejemplo, mientras que el estiramiento de un miembro activa el reflejo miotático del músculo estimulado y de los sinergistas (músculos que colaboran con el estimulado), a través de las interneuronas la se inhiben los músculos antagonistas. A su vez, el miembro opuesto se estira para compensar el desequilibrio postural. Por último, las interneuronas tipo II de alto umbral tienden a frenar a los músculos sinergistas y a contraer a los antagonistas para servir de freno al desplazamiento.

El grupo de interneuronas conocido como células de Renshaw se ocupa de optimizar la relación entre respuestas posturales y de movimiento, coordinando la acción de las motoneuronas alfa fásicas y tónicas, y las motoneuronas gamma estáticas y dinámicas entre sí. Las neuronas de Renshaw son estimuladas por una terminación recurrente de las motoneuronas alfa y gamma, en mayor medida por las alfa fásicas y gamma dinámicas que por las alfa tónicas y gamma estáticas. A su vez, las neuronas de Renshaw proporcionan su inhibición (mediada por los neurotransmisores glicina y/o GABA) más a las segundas que a las primeras. Se favorece así la actividad de las neuronas que participan en el movimiento sobre las relacionadas con la postura. Las células de Renshaw inhiben a su vez a las interneuronas la, con lo que pueden desinhibir a los músculos antagonistas. Las interneuronas medulares son piezas clave para los movimientos, tanto reflejos como voluntarios. Además de su importancia en la red propioespinal, las células de Renshaw proveen una información clave al cerebelo del estado funcional de las motoneuronas alfa a través de las neuronas de origen del haz espinocerebeloso ventral.

Utilidad clínica de los reflejos

El reflejo miotático es de utilidad clínica fundamental para evaluar el nivel de las lesiones nerviosas que comprometen al sistema motor. La percusión de los tendones de los músculos con un martillo de reflejos determina la contracción del mismo al estirarse fásicamente los husos neuromusculares. Según el grado de respuesta se habla de normorreflexia, cuando se verifica una pequeña sacudida del músculo; hiporreflexia, si la sacudida es muy tenue; arreflexia, si no hay contracción muscular; e hiperreflexia, si la sacudida es muy importante. Es habitual utilizar una clasificación de 0 a 4 para evaluar el grado de respuesta de los reflejos miotáticos.

La arreflexia se observa ante una alteración importante en alguna parte del arco del reflejo miotático o durante el shock espinal, mientras que la hiperreflexia se verifica cuando la lesión de estructuras supraespinales libera al reflejo miotático de una influencia inhibitoria (unos meses después del shock espinal).

Otro factor importante a estudiar es el nivel de la lesión. Sabiendo a qué segmento medular corresponden las motoneuronas alfa para cada grupo muscular se puede determinar qué segmento está lesionado.

LOS «CAPATACES» DEL SISTEMA MOTOR: CONTROL DEL TONO MUSCULAR

Existen en la médula espinal neuronas capaces de generar patrones rítmicos de flexión y extensión que conforman un ritmo locomotor. Este ritmo puede observarse en animales con sección de la médula espinal cuando son colocados en una cinta sin fin, o en el recién nacido cuando se le pone de pie en una superficie sólida y plana. Ahora bien, dicho patrón locomotor, que en ambos casos requiere un sostén externo, dista bastante de nuestra forma habitual de caminar (de hecho se parece más a la marcha de un reptil que a la humana). El patrón locomotor reflejo es regulado por centros locomotores del tronco que proporcionan la base de la marcha voluntaria.

Se denomina tono muscular a la resistencia del músculo ante el estiramiento pasivo del mismo. Su base funcional es el reflejo miotático. La fuerza de la gravedad produce estiramiento en los músculos, en especial en los responsables de la postura erecta (espinales, glúteos, cuádriceps, tríceps sural, etc.), llamados antigravitatorios. El tono muscular, especialmente en estos músculos, es fundamental para el mantenimiento de la postura.

La fuerza de la gravedad, al estirar los músculos antigravitatorios, genera reflejos miotáticos que enderezan el cuerpo y se oponen a la misma. De esta forma, el sistema nervioso evita la necesidad de generar tal acción de forma voluntaria, limitándose sólo a regular el tono muscular para adaptarse a los movimientos necesarios. Dicha regulación supraespinal puede realizarse directamente sobre las motoneuronas alfa o indirectamente sobre las motoneuronas gamma → fibras Ia → motoneuronas alfa.

Los centros del tronco del encéfalo que proyectan a las motoneuronas alfa ventromediales son fundamentales para la creación de una postura estable (Fig. 6.10). Existen tres centros importantes encargados de dicha función, con acciones variables sobre el tono extensor y flexor.

- núcleos vestibulares, en especial el núcleo vestibular lateral o núcleo de Deiters. Proyectan de forma bilateral a interneuronas espinales y estimulan a motoneuronas alfa extensoras.
- formación reticular, con una porción mesencefálica y lateral que estimula a través de interneuronas a motoneuronas gamma extensoras y favorece así el tono extensor, y una porción bulbar medial que estimula a través de interneuronas a motoneuronas gamma flexoras, con estimulación del tono flexor. Como en el caso de las proyecciones vestibuloespinales, los fascículos reticuloespinales son bilaterales.
- tubérculos cuadrigéminos superiores, que proyectan a segmentos cervicales de la médula de forma contralateral.

En relación con el sistema dorsolateral, la corteza motora primaria estimula el tono extensor actuando directamente sobre las motoneuronas alfa y gamma a través del haz piramidal. Además, la corteza motora estimula la formación reticular lateral e inhibe la formación reticular bulbar y el núcleo rojo.

Otras áreas de la corteza cerebral como la orbitofrontal estimulan el tono flexor a través de la estimulación de la formación reticular bulbar. El núcleo rojo, a través del haz rubroespinal, también cruzado, estimula directamente motoneuronas alfa y gamma flexoras (pero sólo hasta los segmentos torácicos).

El cerebelo tiene también una acción dual sobre el tono. La porción del vermis estimula la formación reticular bulbar e inhibe al núcleo vestibular lateral, favoreciendo el tono flexor. La porción paravermal de los hemisferios y la porción lateral estimulan el tono extensor a través de la formación reticular lateral (porción paravermal) y de la corteza motora (porción lateral).

Por lo tanto, el tono muscular:

- se genera de forma refleja en los músculos por acción de la gravedad y a través del reflejo miotático. Se integra en el tronco del encéfalo, en especial por medio de los núcleos del sistema ventromedial, generando patrones posturales de todo el cuerpo.
- estos patrones pueden ser modificados por la acción del sistema dorsolateral.

Vemos así que las estructuras de ejecución (sistemas dorsolateral y ventromedial) funcionan como los «capataces de la obra en construcción», coordinando la acción de las diferentes motoneuronas en un proyecto común.

La evaluación del tono muscular en la práctica clínica permite ponderar el estado del arco reflejo miotático y de las estructuras supraespinales de control. Los fallos del reflejo miotático determinan falta de tono muscular o ato-

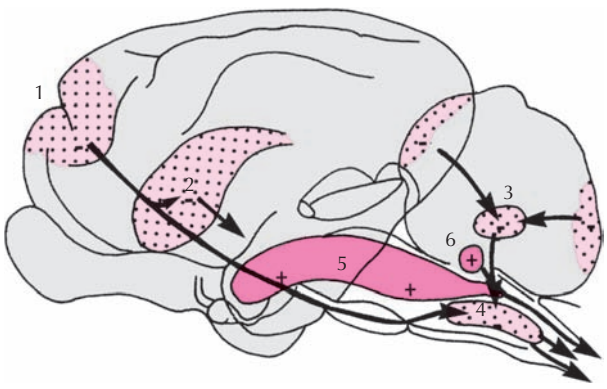


Figura 6.10. Sistemas inhibitorios y facilatorios descendentes que tienen una influencia sobre los reflejos espinales de los extensores en sentido fisiológico. Las vías inhibitorias son: de 1 a 4, corticobulborreticular; 2, caudatofugal y reticuloespinal; 3, cerebelorreticular. Las vías facilitatorias son: 5, reticuloespinal lateral, y 6, vestibuloespinal.

nía; las alteraciones de las estructuras supraespinales condicionan una respuesta variable según las estructuras comprometidas en la lesión.

Normalmente, al estirar de forma pasiva un miembro, éste responde de manera refleja con cierto grado de resistencia (evidente cuando se palpa el músculo). Cuando no hay tono muscular o éste está disminuido (hipotonía), la resistencia es muy escasa o nula, y cuando está aumentado (hipertonía), el músculo es muy difícil de movilizar.

POSTURA

La posición de nuestro cuerpo en el espacio varía según los movimientos que realizamos. Por lo tanto, no tenemos una «postura correcta», sino que lo correcto es que la postura se adapte a los movimientos a realizar. Lo que en cambio sí varía es la estabilidad postural, que es mayor cuanto más bajo se encuentre nuestro centro de gravedad, y cuanto más amplia sea nuestra base de sustentación (obviamente la más estable de nuestras posturas consiste en estar acostado) (Fig. 6.11).

El mantenimiento del equilibrio postural requiere, al igual que los movimientos, una programación anticipada y una regulación «on line» del proceso para adaptarse a los cambios. Para ello es indispensable la integración de cuatro modalidades sensoriales:

- visión.
- posición de la cabeza.
- propiocepción.
- exterocepción (tacto).

La visión permite establecer relaciones con los objetos del medio externo, la línea del horizonte, etc. La posición de la cabeza, informada por el aparato vestibular, proporciona datos instantáneos acerca de la posición en el espacio, y de los cambios de la misma y su velocidad. Estos dos sentidos están integrados, ya que ambos receptores están ubicados en la cabeza y un cambio en la posición de la misma determina un desplazamiento de la información visual de referencia.

En cuanto a la propiocepción, la posición relativa de los distintos segmentos entre sí permite inferir la ubicación del cuerpo en el espacio, al comparar la flexión del cuello sobre la cabeza y de las piernas con las estructuras de apoyo. Se completa esta información con la exterocepción en la planta de los pies y en general la superficie de la piel en contacto con el suelo, que informa sobre el área de sustentación. Cuando el peso no se distribuye de manera uniforme entre ambos pies, la información exteroceptiva es desigual y permite evaluar la proyección relativa del centro de gravedad dentro del área de sustentación.

En función de estos datos, el sistema nervioso elabora un programa postural anticipado adecuado al movimiento y proporciona una serie de respuestas automáticas de ajuste ante la aparición de problemas no anticipados. Estas respuestas automáticas implican a su vez cadenas de reflejos originados en las modalidades sensoriales antes citadas. Comprenden los siguientes componentes:

- reacción positiva de sostén: a medida que un pie recibe más peso del cuerpo, los exteroceptores responden generando de forma refleja una respuesta extensora de dicho miembro que le permite estar más rígido para soportar el aumento de la carga (por ejemplo, si nos empujan desde la izquierda y nuestra pierna derecha sufre una sobrecarga, ésta se hace más rígida para soportar mayor peso del cuerpo).
- reacción de paso: la reacción positiva de sostén intenta restablecer la relación del centro de gravedad con el área de sustentación. Cuando uno se inclina hacia delante lo suficiente como para que el centro de gravedad se proyecte muy externamente al área de sustentación, es sumamente difícil recuperar el centro, por lo que es la base de sustentación la que se amplía, adelantando una pierna.
- reflejos tónicos del cuello: la articulación de la cabeza con el cuello posee detectores que permiten establecer el ángulo relativo entre estos segmentos. Cuando la cabeza se flexiona hacia delante, los miembros se flexionan, y lo opuesto ocurre cuando la cabeza se extiende. Cuando se gira la cabeza hacia un lado, los miembros de dicho lado se extienden y los del lado contrario se flexionan.
- reflejos vestibuloespinales: la flexión de la cabeza determina la extensión de los miembros anteriores (como para detener la caída), y lo inverso sucede con la extensión (vemos así que los reflejos tónicos vestibuloespinales y los del cuello tienen acciones opuestas sobre los miembros).

Las alteraciones de estas modalidades sensoriales determinan alteraciones de la postura. Como las cuatro patas de una mesa, la falta de una de ellas puede compensarse con las otras, mientras que la ausencia de dos es catastrófica. Así, la pérdida de la exterocepción, la propiocepción, o la visión, puede compensarse por las restantes, pero no es posible compensar la pérdida de dos de ellas.

PATRONES DE LESIÓN MOTORA

Desde el punto de vista clínico, la evaluación de los reflejos, de la postura, y del tono muscular y los movimientos permite definir dos grandes síndromes (conjunto de síntomas y signos):

- síndrome de la unidad motora.
- síndrome de la motoneurona superior.

Cuando la unidad motora no funciona, es imposible generar movimientos o posturas, de la misma manera que la falta de albañiles en una obra hace imposible su construcción. La lesión de la motoneuronas alfa (poliomielitis,

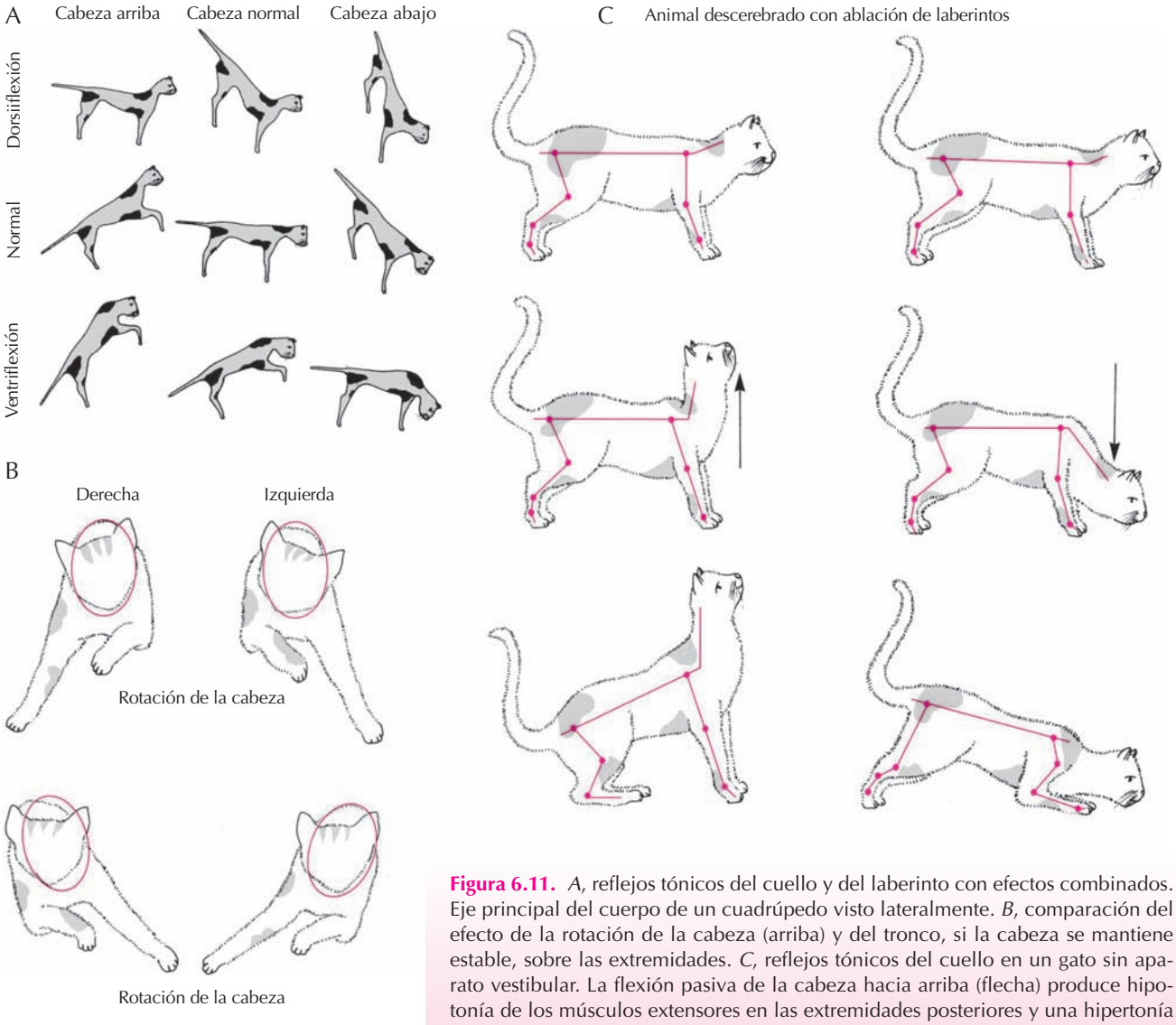


Figura 6.11. *A*, reflejos tónicos del cuello y del laberinto con efectos combinados. Eje principal del cuerpo de un cuadrúpedo visto lateralmente. *B*, comparación del efecto de la rotación de la cabeza (arriba) y del tronco, si la cabeza se mantiene estable, sobre las extremidades. *C*, reflejos tónicos del cuello en un gato sin aparato vestibular. La flexión pasiva de la cabeza hacia arriba (flecha) produce hipotonía de los músculos extensores en las extremidades posteriores y una hipertonía en los extensores de las extremidades anteriores. La flexión pasiva de la cabeza hacia abajo (flecha) tiene el efecto contrario.

esclerosis lateral amiotrófica), de su axón (esclerosis en placas, sección del nervio), de la placa neuromuscular (botulismo, miastenia grave) o del músculo (miopatías) determinan paresia (debilidad muscular) o parálisis, según el grado de lesión, arreflexia o hiporreflexia, atonía o hipotonía, y atrofia muscular. El músculo puede adquirir cierto grado de actividad espontánea y caótica (fasciculaciones y fibrilaciones).

Por motoneurona superior se entiende la agrupación de los centros de control supraespinal (es decir, la lesión de los «capataces» y «arquitectos» de la obra). En este caso, los «albañiles» (unidades motoras) se ven liberados de su control superior. En un primer momento, éstos quedarán a la espera de recibir órdenes, como es su costumbre, pero después de un tiempo variable adquieren autonomía y comienzan una actividad más o menos desorganizada que depende de cuántos «capataces» queden disponibles.

Las lesiones agudas de los centros superiores o de la médula espinal (p. ej., traumatismos espinales) determinan en primer término una ausencia de actividad motora (parálisis) con ausencia de tono muscular y reflejos. Después de un período variable de varios días, las unidades motoras se liberan y su actividad es exagerada, de forma que se genera hiperreflexia miotática, parálisis de movimientos voluntarios, y una postura que depende del nivel de la lesión. Una sección medular provoca un síndrome de unidad motora en el segmento de la lesión, actividad normal por encima, y un cuadro de espasticidad por debajo, una vez que ha pasado el shock espinal.

La lesión de la corteza y de la sustancia blanca subyacente (cápsula interna) afecta a los haces corticoespinal

y corticobulbar, de forma que las motoneuronas alfa y gamma no reciben inervación y las áreas del sistema ventromedial, normalmente bajo el control cortical, quedan liberadas. Así, la postura del sujeto en el lado lesionado presenta un aumento del tono muscular extensor en el miembro inferior contralateral, debido a que desaparecen áreas de la corteza que normalmente estimulan la formación reticular bulbar (inhibidora del tono extensor).

En el miembro superior se produce una respuesta hipertónica en flexión debido al efecto de estimulación del núcleo rojo que desequilibra el tono hacia la flexión (el haz rubroespinal sólo inerva al miembro superior). Esta respuesta hipertónica se conoce como espasticidad y tiene como característico lo siguiente: a) es dependiente de la velocidad del estímulo, por lo que puede inferirse que es un producto del aumento de la actividad del reflejo miotático; b) presenta un «reflejo en navaja»: ante una tensión alta se produce la súbita inhibición del tono, de forma que el miembro se mueve de golpe, como al cerrar una navaja. Depende de la estimulación de los órganos tendinosos de Golgi y de las fibras tipo II.

La lesión pura del haz piramidal sólo es posible de forma experimental o en raros casos de lesión de las pirámides bulbares, y determina hipotonía y pérdida de la fuerza muscular sin parálisis.

En los animales, las lesiones troncales entre los colículos, por debajo del núcleo rojo, determinan la llamada rigidez de descerebración con hiperextensión del cuello y los cuatro miembros (hipertonía extensora), que mejora con la sección de las raíces dorsales y se exagera con los movimientos de la cabeza. Las características de la hipertonía son similares a la espasticidad. En el ser humano, las lesiones agudas del tronco del encéfalo cursan con un cuadro de hiperextensión de los cuatro miembros y del cuello, con rotación interna y pronación llamada también rigidez de descerebración. En las lesiones troncales los reflejos vestibulares están anulados y se ponen de manifiesto los reflejos tónicos del cuello.

Como se verá en el Capítulo 7, la lesión cerebelosa produce cambios que son dependientes del área afectada. La lesión pura del vermis producirá hipertonía extensora, mientras que la de los hemisferios produce hipotonía extensora. En general, las lesiones cerebelosas tienden a afectar todo el cerebelo y la consecuencia es la hipotonía.

SIGNOS ASOCIADOS A LA LESIÓN DE LA NEURONA CENTRAL

Clono: la estimulación repetitiva de la rótula o la flexión del tobillo produce un movimiento repetitivo de dichas partes conocido como clono. Se produce al activar una cascada de reflejos miotáticos interconectados sin modulación superior.

Signo de Babinski: En condiciones normales, la estimulación de la piel de la planta del pie produce un reflejo cutáneo, conocido como reflejo de flexión plantar, en el que todos los dedos se flexionan. Cuando el haz corticoespinal se anula, o en los niños (en los que el haz no está completamente mielinizado), el reflejo se altera de tal manera que el dedo gordo se extiende y los cuatro dedos restantes se separan de él (aducción).

Como se verá en el Capítulo 7, en la enfermedad de Parkinson se observa una hipertonía de predominio flexor (rigidez) que, a diferencia de la espasticidad, no varía con el grado de movilización pasiva, sino que cede y queda en la nueva posición (como si fuera un tubo de plomo o el miembro de un maniquí).

LOS «ARQUITECTOS» DE LA OBRA: LA CORTEZA CEREBRAL Y EL MOVIMIENTO VOLUNTARIO

En todo acto motor voluntario deben distinguirse los siguientes aspectos, inherentes a su concreción: 1) debe identificarse espacialmente el objetivo o blanco del acto motor, el que debe despertar interés y motivación; 2) se debe diseñar un plan de acción motor para obtener el objetivo deseado; 3) se debe ejecutar el plan de acción, con coordinación de las diferentes vías descendentes motoras que influyen sobre la «vía final común» de las motoneuronas espinales.

Estas tres fases, identificación del blanco, plan de acción y ejecución, son gobernadas por distintas zonas de la corteza cerebral (Fig. 6.12):

- la corteza motora primaria (área 4 de Brodmann).
- la corteza premotora.
- el área motora suplementaria.
- la corteza parietal posterior (áreas 5 y 7).

La corteza motora primaria (o simplemente corteza motora) es la responsable de la ejecución del plan motor voluntario y con propósito. Esta zona cortical fue definida mediante estimulación con electrodos como la zona de la corteza cerebral en la que con menor intensidad de corriente se obtiene una respuesta motora. Se localiza en el área 4, por delante de la cisura de Rolando.

La utilización de electrodos estimuladores permitió verificar que en la corteza motora primaria existe una representación topográfica de grupos musculares contralaterales. Este «homúnculo motor» es desproporcionado, con mayor representación cortical de los grupos musculares que requieren un control más fino, como los de la mano, la expresión facial, la fonación o los músculos respiratorios (debido a su vinculación con la fonación).

En la corteza motora no existe una representación de movimientos, sino de músculos aislados, con una distribución columnar radial en la que cada columna cortical está relacionada con el control de un músculo determinado. Existe convergencia de columnas corticales sobre el mismo «pool» de motoneuronas. En contraste con una concepción estática inicial de esta representación, en la actualidad se acepta que las áreas corticales de la corteza motora primaria pueden variar de tamaño gracias a los

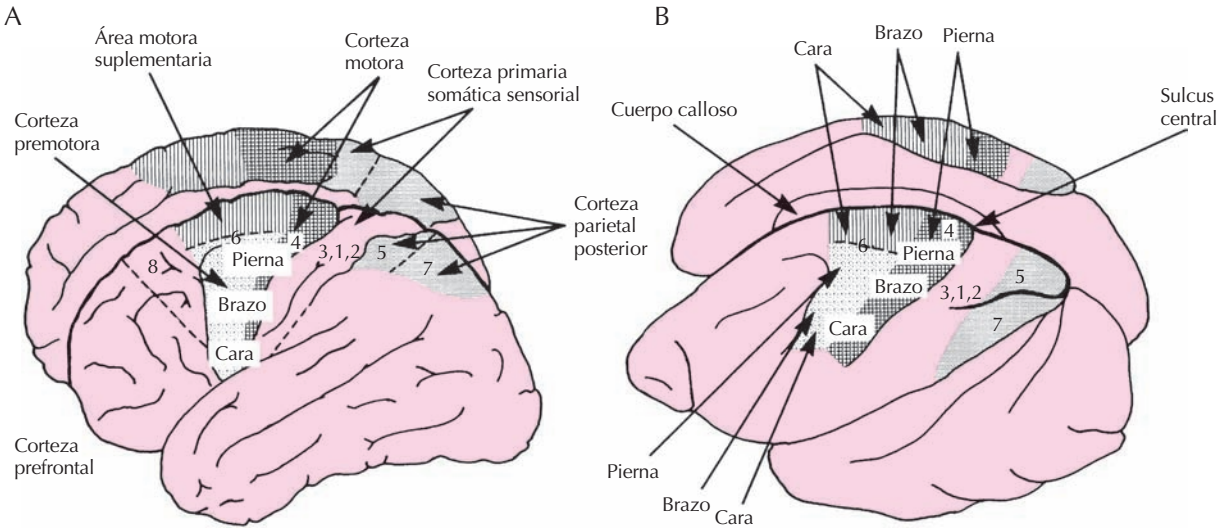


Figura 6.12. Situación de las áreas motoras, premotoras y sensoriales. *A*, en el ser humano. *B*, en el macaco.

fenómenos de plasticidad neuronal. Este cambio dinámico se verifica ante lesiones o amputación del miembro o ante el entrenamiento. Estos fenómenos de plasticidad cortical son de fundamental importancia en la rehabilitación de pacientes con lesiones (como demostró Antonio Battro durante la rehabilitación de un niño con lesiones de un hemisferio completo).

La proyección corticoespinal originada en la corteza motora primaria participa en el control de los músculos distales de los miembros (Fig. 6.13). Para ello influye sobre las siguientes neuronas:

- las motoneuronas alfa, a través de una vía monosináptica.
- las motoneuronas gamma, a través de una vía multisináptica (ésta es la base de la coactivación alfa-gamma).
- la red de interneuronas participantes en los diferentes reflejos segmentarios medulares.

Las áreas motoras de la corteza cerebral reciben información de 3 orígenes principales: a) desde la periferia, transmitida desde el tálamo o desde las áreas somatosensoriales primarias, directamente a la corteza motora, o indirectamente a las áreas premotoras desde la corteza de asociación parieto-témporo-occipital; b) desde el cerebelo, principalmente hacia la corteza motora y premotora, a través del tálamo; c) desde los ganglios basales, a través del tálamo (principalmente hacia el área motora suplementaria).

Señalamos anteriormente que para todo movimiento voluntario existe un plan de acción (concebido por los «arquitectos» de la obra) que precede a la ejecución realizada por la corteza motora primaria. En condiciones óptimas de atención, existen unos 120 a 150 ms de latencia ante un estímulo sensorial que desencadena una respuesta motora (este tiempo es más largo para los estímulos visuales que para los auditivos o propioceptivos, debido al mayor número de sinapsis en la vía visual). El programa motor central comprende tanto la secuencia de la contracción de grupos musculares como la intensidad de contracción de cada músculo.

Tres regiones corticales participan en el programa motor central: 1) el área motora suplementaria; 2) la corteza premotora; 3) la corteza parietal posterior. La lesión de estas áreas disminuye o elimina la capacidad de ejecutar movimientos con propósito.

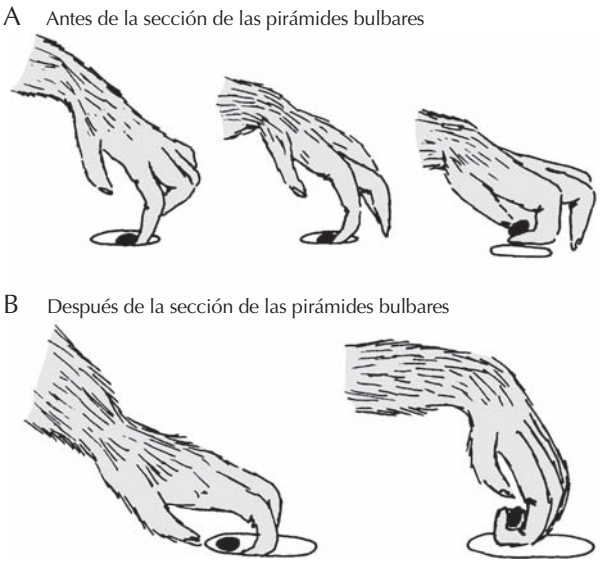


Figura 6.13. *A*, movimientos de presión por oposición del pulgar y el índice de la mano de un mono. *B*, tras la sección de las pirámides bulbares, la comida se recoge con la presión de todos los dedos.

Tanto en el área motora suplementaria como en la corteza premotora hay representaciones completas de los grupos musculares corporales. Dos aspectos funcionales, sin embargo, diferencian estas regiones de la corteza motora primaria: a) el umbral de estimulación eléctrica para producir movimientos es más alto; b) los movimientos inducidos por la estimulación eléctrica son más complejos y frecuentemente bilaterales.

El área motora suplementaria y la corteza premotora: a) proyectan somatotópicamente a la corteza motora primaria; b) reciben proyecciones corticocorticales de la corteza parietal posterior (áreas 5 y 7); c) reciben proyecciones subcorticales del tálamo. En estas proyecciones talámicas existe una cierta diferenciación: i) el área motora suplementaria recibe conexiones desde las porciones del tálamo a las que proyecta el globo pálido; ii) el área premotora recibe conexiones desde las porciones del tálamo a las que proyecta el cerebelo (Fig. 6.14).

Mediante la tomografía por emisión de positrones se ha visto en voluntarios sanos sometidos a pruebas motoras simples (mantener un resorte entre el pulgar e índice) que sólo hay aumento de la actividad metabólica y flujo sanguíneo en la zona de la corteza motora primaria (área 4) y sensitiva primaria (áreas 3, 2, 1) contralaterales correspondientes a la mano (Fig. 6.15). Si la prueba consiste en ejecutar una secuencia compleja de movimientos digitales, a las áreas anteriores activadas en el hemisferio contralateral se les suma la corteza suplementaria, pero en este caso de ambos hemisferios. Si, por último, la prueba consiste en repasar *mentalmente la secuencia* de movimientos digitales, pero sin efectuarla, sólo se activan las áreas suplementarias de ambos hemisferios. Estos resultados indican que el área motora suplementaria participa en la programación de las secuencias motoras y es fundamental en la génesis de los movimientos con marco de referencia en el espacio intrapersonal.

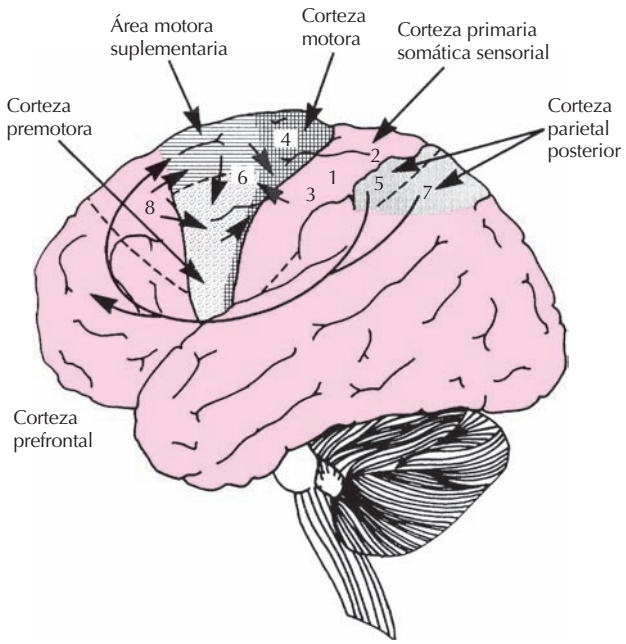


Figura 6.14. Conexiones córtico-corticales entre áreas motoras y sensoriales.

Estudios recientes han precisado que la programación en el área suplementaria motora comprende 2 aspectos simultáneos: a) un programa de ejecución, que comprende la secuencia de movimientos propiamente dicha; b) un programa de coordinación postural, que comprende los ajustes posturales en distintos grupos musculares con el fin de facilitar la ejecución de a).

Asimismo, la estimulación con microelectrodos realizadas en pacientes quirúrgicos ha vinculado recientemente la corteza suplementaria motora no sólo con la planificación, sino también con la intencionalidad del movimiento.

La corteza premotora es importante en los movimientos de proyección de los miembros superiores bajo guía sensorial, visual o táctil. La corteza premotora envía inervación al sistema descendente medial del tronco encefálico, sobre todo al haz reticuloespinal, y en paralelo (a través del haz corticoespinal), al grupo ventromedial de motoneuronas espinales. A su vez, la corteza premotora recibe proyección desde la corteza parietal posterior y desde la zona del tálamo a la cual proyecta el cerebelo.

Mediante estudios electrofisiológicos se ha verificado que la corteza premotora participa en las fases iniciales de los movimientos de orientación hacia el blanco visual o táctil. La corteza premotora es fundamental en la génesis de los movimientos con marco de referencia en el espacio extrapersonal.

La información cortical espacial sobre el blanco visual o táctil del movimiento voluntario es proporcionada por la corteza parietal posterior, área cortical que es estrictamente un área de procesamiento sensorial de alto orden (o corteza sensitiva secundaria).

La lesión de la corteza parietal posterior produce incapacidad para establecer coordenadas espaciales adecuadas en relación a un movimiento, así como para responder a estímulos visuales o táctiles contralaterales.

En la corteza parietal posterior se encuentran neuronas que descargan sólo cuando se alcanza el objeto deseado, y otras que lo hacen cuando se explora un objeto de interés. Esta porción de la corteza cerebral participa en la descodificación de los estímulos sensoriales utilizados para guiar el movimiento de los miembros.

Lo expuesto hasta el momento indica que la corteza cerebral que participa en el control de los movimientos voluntarios presenta un patrón de organización modular. No existen «centros» en los que un movimiento se codifique en su totalidad, sino módulos que transforman la información compleja que reciben y la transmiten a otros módulos (corticales o subcorticales). Éste es un claro ejemplo de procesamiento «en paralelo», por distribución, de la información nerviosa.

Puede advertirse también que la caracterización de un proceso como «motor» o «sensorial» no debe entenderse como una diferenciación absoluta. Aun en el caso del

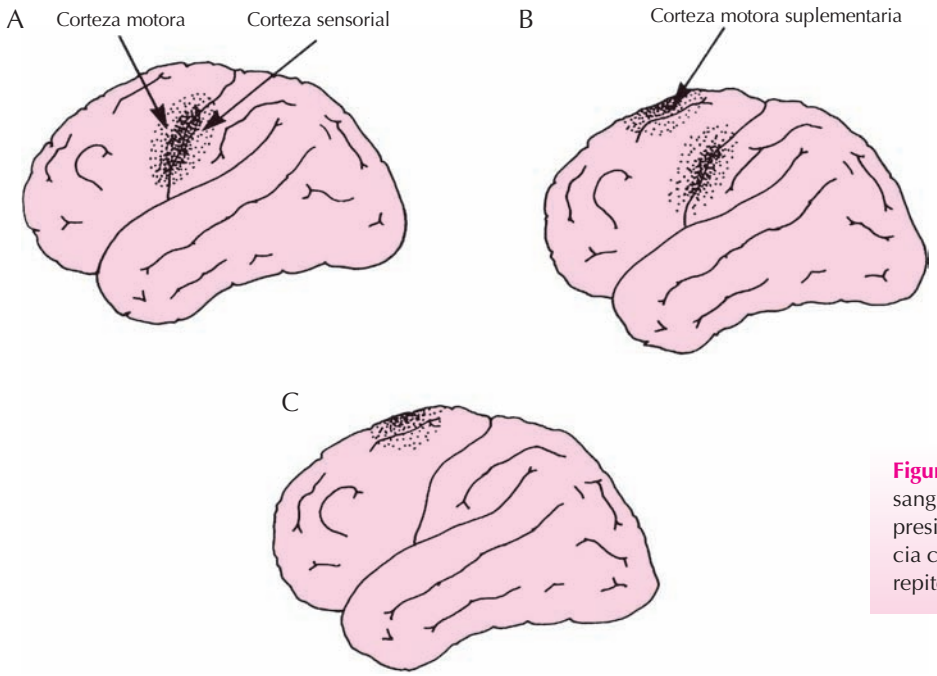


Figura 6.15. Aumentos locales del flujo sanguíneo cerebral. *A,* cuando un dedo presiona un muelle. *B,* durante una secuencia compleja de movimientos. *C,* cuando se repite mentalmente la secuencia en B.

«programa motor», existe una combinación de elementos sensoriales y motores, y la presencia de campos receptivos en las neuronas de la corteza motora indica claramente la difusa interfase que existe entre «lo sensorial» y «lo motor». Es improbable que un conjunto de instrucciones motoras esté sólo vinculado a una estructura: es un procesamiento en paralelo y/o en serie, cuyo fin es alcanzar el objetivo deseado.

BIBLIOGRAFÍA

Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* 2003; 18:231-240.

Adolph ke. Learning to keep balance. *Adv Child Dev Behav* 2002; 30:1-40.

Allum JH, Carpenter MG, Honegger F. Directional aspects of balance corrections in man. *IEEE Eng Med Bio Mag* 2003; 22:37-47.

Angelaki DE, Hess BJ. Control of eye orientation: where does the brain's role end and the muscle's begin? *Eur J Neurosci* 2004; 19:1-10.

Balasubramaniam R, Wing AM. The dynamics of standing balance. *Trends Cogn Sci* 2002; 6:531-536.

Battro AM. *Half a Brain Is Enough : The Story of Nico* (Studies in Cognitive and Perceptual Development, No. 5). New York, NY, Cambridge University Press, 2000.

Bo NJ. Motoneuronal drive during human walking. *Brain Res Brain Res Rev* 2002; 40:192-201.

Chen HH, Hippenmeyer S, Arber S *et al*. Development of the monosynaptic stretch reflex circuit. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13:96-102.

Cordo PJ, Gurfinkel VS. Motor coordination can be fully understood only by studying complex movements. *Prog Brain Res* 2004; 143:29-38.

Delgado-García JM, Gruart A, Trigo JA. Physiology of the eyelid motor system. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1004:1-9.

Deliagina TG, Orlovsky GN. Comparative neurobiology of postural control. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12:652-657.

Dietz V. Spinal cord pattern generators for locomotion. *Clin Neurophysiol* 2003; 114:1379-1389.

Drew T, Prentice S, Schepens B. Cortical and brainstem control of locomotion. *Prog Brain Res* 2004; 143:251-261.

Gandevia SC, Butler JE, Hodges PW *et al*. Balancing acts: respiratory sensations, motor control and human posture. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29:118-121.

Garcia-Rill E, Homma Y, Skinner RD. Arousal mechanisms related to posture and locomotion: 1. Descending modulation. *Prog Brain Res* 2004; 143:283-290.

Garwicz M. Spinal reflexes provide motor error signals to cerebellar modules--relevance for motor coordination. *Brain Res Brain Res Rev* 2002; 40:152-165.

Goodale MA, Westwood DA, Milner AD. Two distinct modes of control for object-directed action. *Prog Brain Res* 2004; 144:131-144.

Graziano MS, Taylor CS, Moore T *et al*. The cortical control of movement revisited. *Neuron* 2002; 36:349-362.

Hayhoe M, Aivar P, Shrivastavah A *et al*. Visual short-term memory and motor planning. *Prog Brain Res* 2002; 140:349-363.

Jankowska E, Hammar I. Spinal interneurones; how can studies in animals contribute to the understanding of spinal interneuronal systems in man? *Brain Res Brain Res Rev* 2002; 40:19-28.

Ma YY, Ryou JW, Kim BH *et al*. Spatially directed movement and neuronal activity in freely moving monkey. *Prog Brain Res* 2004; 143:513-520.

Mackay-Lyons M. Central pattern generation of locomotion: a review of the evidence. *Phys Ther* 2002;82:69-83.

Massion J, Alexandrov A, Frolov A. Why and how are posture and movement coordinated? *Prog Brain Res* 2004; 143:13-27.

Mathias CJ. To stand on one's own legs. *Clin Med* 2002; 2:237-245.

Mori F, Nakajima K, Tachibana A *et al*. Reactive and anticipatory control of posture and bipedal locomotion in a nonhuman primate. *Prog Brain Res* 2004; 143:191-198.

Mori s, Nakajima K, Mori F *et al*. Integration of multiple motor segments for the elaboration of locomotion: role of the fastigial nucleus of the cerebellum. *Prog Brain Res* 2004; 143:341-351.

Nichols TR. Musculoskeletal mechanics: a foundation of motor physiology. *Adv Exp Med Biol* 2002; 508:473-479.

Ostry DJ, Feldman AG. A critical evaluation of the force control hypothesis in motor control. *Exp Brain Res* 2003; 153:275-288.

Pai YC. Movement termination and stability in standing. *Exerc Sport Sci Rev* 2003; 31:19-25.

Patla AE. Strategies for dynamic stability during adaptive human locomotion. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2003; 22:48-52.

Petersen NT, Pyndt HS, Nielsen JB. Investigating human motor control by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2003; 152:1-16.

Prochazka A, Gritsenko V, Yakovenko S. Sensory control of locomotion: reflexes versus higher-level control. *Adv Exp Med Biol* 2002; 508:357-367.

Rudomin P. Selectivity of the central control of sensory information in the mammalian spinal cord. *Adv Exp Med Biol* 2002; 508:157-170.

Skinner RD, Homma Y, Garcia-Rill E. Arousal mechanisms related to posture and locomotion: 2. Ascending modulation. *Prog Brain Res* 2004; 143:291-298.

Tresch MC, Saltiel P, D'avella A *et al*. Coordination and localization in spinal motor systems. *Brain Res Brain Res Rev* 2002; 40:66-79.

Capítulo 7

Sistema motor II: Cerebelo y ganglios de la base

M. Gustavo Murer y Oscar S. Gershanik

- El cerebelo
- Los ganglios de la base
- Bibliografía

Las estructuras que participan en el control de la actividad motora se organizan, en alguna medida, de manera jerárquica. La lesión de estructuras de orden jerárquico más bajo, como las motoneuronas, las vías descendentes y los sitios en los que éstas se originan, producen alteraciones groseras del movimiento, como *parálisis*. En la parálisis el enfermo se esfuerza por gobernar sus músculos esqueléticos, pero las vías de comunicación con los mismos están cortadas. Cuando se lesionan estructuras de orden jerárquico superior el resultado es diferente. La destrucción de la corteza motora suplementaria, por ejemplo, puede provocar una reducción de la iniciativa motora voluntaria (*mutismo acinético*) y aparición de movimientos perfectamente coordinados que escapan al control del individuo (*síndrome de la mano ajena*). Las lesiones del cerebelo no impiden a los pacientes realizar movimientos, pero la calidad de los mismos está fuertemente degradada (*ataxia*). Cuando los ganglios de la base funcionan de manera anormal puede ocurrir que los pacientes no inicien movimiento voluntario alguno (*acinesia*), o por el contrario, que se produzcan movimientos anormales que escapan a la voluntad (*coreas, discinesias*). En este capítulo analizaremos cuáles son los roles del cerebelo y los ganglios de la base en la actividad motora voluntaria. Como veremos, es difícil establecer cuál es el límite entre funciones motoras, cognitivas y motivacionales cuando se analizan los estratos más altos de la jerarquía "motora".

EL CEREBELO

El cerebelo está conectado con el resto del sistema nervioso central a través de los pedúnculos cerebelosos superior, medio e inferior. Las aferencias principales, llamadas *fibras musgosas*, provienen de vastas regiones del sistema nervioso central (p. ej., vías corticopontocerebelosas y haces espinocerebelosos) y se distribuyen en la corteza cerebelosa y los núcleos grises profundos, llamados dentado, interpósito y fastigio (Fig. 7.1). Las neuronas de Purkinje constituyen la principal unidad computacional de la corteza del cerebelo y su única eferencia, que está dirigida a los núcleos profundos y los núcleos vestibulares. La mayor parte de las fibras que abandonan el cerebelo provienen de los núcleos profundos (Fig. 7.1) e inervan estructuras premotoras: el cerebelo no inerva directamente a las motoneuronas. Si bien el complejo olivar inferior es una estructura extracerebelosa, desde el punto de vista funcional está íntimamente ligado al cerebelo, al que inerva mediante las *fibras trepadoras*.

La lesión de distintas porciones del cerebelo afecta a la calidad de los movimientos de porciones específicas del cuerpo

A comienzos del siglo XX Joseph Babinski y Gordon Holmes describieron detalladamente los déficit producidos por lesiones del cerebelo en seres humanos. Destacaron la preservación de la motivación, la cognición y la percepción, y los serios problemas motores, que incluyen fallas en la coordinación de los movimientos (*ataxia cerebelosa*), temblor durante la acción, disminución del tono muscular y alteraciones de la marcha y la postura. Las técnicas modernas de imágenes permitieron establecer correlaciones más precisas entre localización del daño cerebeloso y déficit motor (Comentario 7.1).

Las lesiones de los hemisferios del cerebelo afectan especialmente a los movimientos del miembro superior. El tiempo de ejecución de los movimientos se prolonga, ya que las articulaciones no se mueven de manera coordinada (*asinergia*) y la trayectoria que sigue la mano cuando se

COMENTARIO 7.1.

¿Qué puede dañar al cerebelo?

El daño del cerebelo puede ser focal o difuso. Las causas más comunes de daño focal son los accidentes cerebrovasculares, los tumores y algunos procesos infecciosos, que afectan de manera más común a los hemisferios que el vermis. Un tumor llamado *neuroblastoma del cerebelo*, que se presenta en la infancia, es una de las raras causas de daño focal medial (vermis anterior). Cuando el daño del cerebelo es focal y no progresivo, suele producirse una recuperación funcional gradual, a veces sorprendente, que se debe a fenómenos adaptativos que ocurren en las zonas sanas del cerebelo y en la corteza cerebral. En monos se ha demostrado una recuperación funcional casi completa después de la extirpación de un hemisferio del cerebelo. Si se extirpa la corteza somatosensorial contralateral una vez que se produjo la recuperación, reaparece la ataxia en el miembro superior homolateral al hemisferio cerebeloso dañado (recordemos que la lesión de la corteza somatosensorial no produce ataxia).

La *esclerosis múltiple*, una enfermedad que produce múltiples focos de desmielinización en el sistema nervioso central, afecta con mucha frecuencia al cerebelo. Las manifestaciones cerebelosas de la esclerosis múltiple varían de acuerdo con el número y la localización de las lesiones. Puede ocurrir daño difuso del cerebelo en el alcoholismo crónico (como consecuencia del déficit de tiamina), durante algunas infecciones virales (*mononucleosis*), y por mecanismos autoinmunitarios. Anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales pueden reaccionar de manera cruzada con proteínas que se expresan en las células de Purkinje, originando un síndrome cerebeloso *paraneoplásico*.

Las enfermedades genéticas que afectan al cerebelo son muy raras. En la *ataxia de Friedriech* está mutada una proteína mitocondrial (*frataxina*) y se produce degeneración neuronal por estrés oxidativo. Al igual que en la ataxia de Friedriech, en las *ataxias espinocerebelosas progresivas* las mutaciones consisten en repeticiones anormales de tripletes que afectan al funcionamiento de proteínas conocidas como *ataxinas*. Las *ataxias paroxísticas o episódicas* se deben a mutaciones en canales iónicos de calcio o potasio.

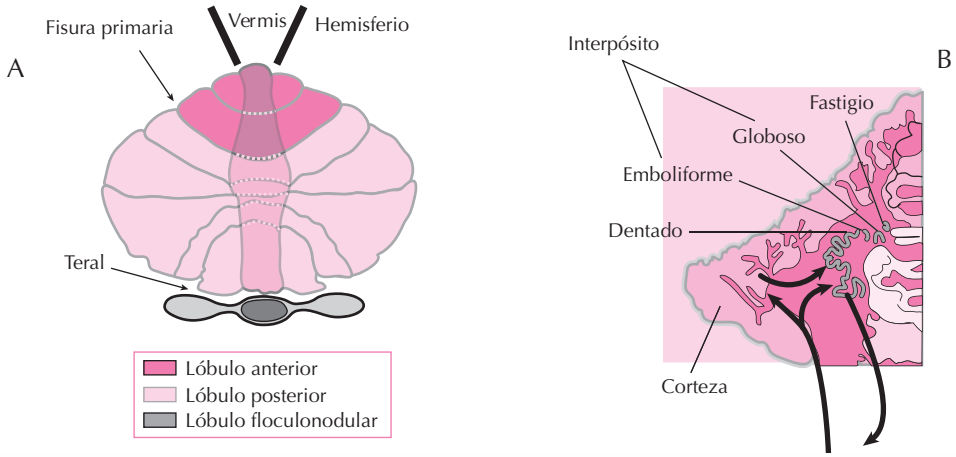


Figura 7.1. *A.* Desde el punto de vista anatómico se reconocen tres grandes lóbulos en el cerebelo, separados entre sí por las fisuras primaria y posterolateral. Cada lóbulo está dividido en lobulillos por fisuras menos profundas, y cada lobulillo está plegado formando delicadas *folia*. *B.* En un corte horizontal pueden reconocerse una capa muy plegada de sustancia gris en la superficie (corteza del cerebelo) y los núcleos profundos dentado, interpósito y fastigio. Las aferencias llegan a los núcleos profundos y a la corteza. Las únicas neuronas de proyección en la corteza son las células de Purkinje, que se conectan con los núcleos profundos y los núcleos vestibulares. Los núcleos profundos se proyectan con diversas estructuras extracerebelosas, en particular en el tronco encefálico y el tálamo.

desplaza hacia un objeto es tortuosa en vez de ser la más corta posible. La mano puede sobrepasar el blanco (*dismetría*) y suelen ocurrir cambios bruscos de trayectoria y movimientos de corrección adicionales antes de alcanzarlo (*descomposición del movimiento*). Los movimientos rápidos y alternantes del miembro superior, como pronar y supinar las manos repetidamente, carecen de ritmo y suavidad (*adiadococinesia*). Además, se presenta temblor durante el movimiento (*temblor de intención*). Cómo las proyecciones del cerebelo hacia las regiones premotoras que gobiernan el miembro superior (núcleo rojo, tálamo ventral y corteza motora) son cruzadas y las proyecciones rubroespinales y corticoespinales también lo son, el daño de un hemisferio del cerebelo produce alteraciones del movimiento del miembro superior homolateral.

Las lesiones que afectan al vermis anterior y al lóbulo floculonodular provocan déficit de la marcha y la postura. Los pacientes separan los pies para aumentar su base de sustentación y mejorar la estabilidad, y marchan en *zigzag*, como si estuvieran ebrios. También pueden presentarse nistagmo y movimientos sacádicos hipermétricos.

Otros signos son más difíciles de asociar al daño de una zona particular del cerebelo. La hipotonía e hiporreflexia se asocian generalmente a lesiones difusas o hemisféricas. Rara vez, cuando se producen lesiones muy localizadas en el vermis anterior, el tono muscular puede aumentar. La articulación de la palabra también se ve afectada, especialmente con lesiones mediales (*scanning speech*).

Es importante señalar que *los pacientes con lesiones del cerebelo no muestran parálisis, déficit sensoriales groseros ni alteraciones volitivas, sino que tienen serios problemas de ejecución motora*. Algunos estudios recientes sugieren que las lesiones del cerebelo pueden ocasionar déficit cognitivos sutiles (Comentario 7.2).

En el cerebelo se reconocen tres divisiones anatomofuncionales, llamadas vestibulocerebelo, espinocerebelo y cerebrocerebelo

El cerebelo se presenta como un órgano heterogéneo cuando se advierten su aspecto macroscópico y los efectos de la lesión de sus distintas porciones. Sin embargo, la homogeneidad de su estructura celular y sus conexiones internas sugiere que se repite a lo largo de todo el cerebelo un microcircuito idéntico, a tal punto que es suficiente con estudiar una pequeña región para comprender en su totalidad la organización interior. Las unidades citoarquitectónicas

COMENTARIO 7.2.

Cerebelo y cognición

En años recientes se ha intentado determinar si el cerebelo tiene un rol en la cognición. Estudios realizados en seres humanos con resonancia magnética nuclear funcional o tomografía de emisión de positrones demuestran la activación metabólica de las porciones más laterales de los hemisferios del cerebelo durante la realización de tareas cognitivas disociadas de la ejecución de movimientos. Entre las tareas cognitivas que resultaron eficaces para activar el cerebelo se cuentan juzgar relaciones temporales entre eventos, rotar imaginariamente objetos y generar palabras siguiendo criterios semánticos. También se han reportado déficit sutiles en esas mismas pruebas cognitivas en sujetos con lesiones de la porción lateral de los hemisferios. La porción más lateral del cerebrocerebelo está fuertemente interconectada con las cortezas asociativas, y hay quienes la consideran una cuarta división anatomofuncional específicamente relacionada con la cognición.

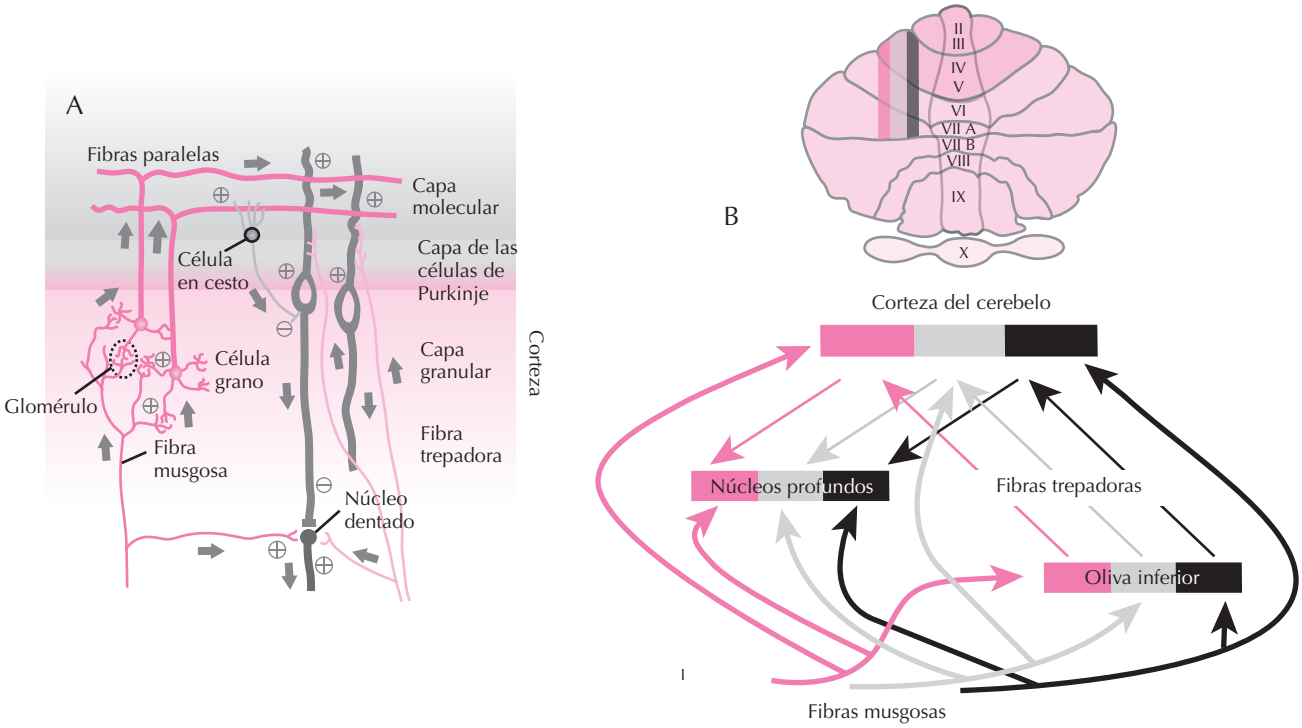


Figura 7.2. *A.* La corteza del cerebelo posee tres capas: i) la capa *granular*, formada por los pequeñísimos somas de las células grano y algunas interneuronas (células de Golgi); ii) una monocapa de células de Purkinje; iii) la capa *molecular*, donde se encuentran los axones de las células grano, los árboles dendríticos de las células de Purkinje, e interneuronas inhibitorias ("en cesto" y estrelladas). Las aferencias principales del cerebelo son glutamatérgicas, excitatorias, y pueden dividirse en dos tipos. Las *fibras trepadoras* nacen en la oliva inferior y terminan sobre una o unas pocas células de Purkinje, sobre las que ejercen un fuerte efecto excitatorio. Las restantes fibras aferentes, de diversos orígenes, se conocen como *fibras musgosas*, y terminan en la capa granular. Cada fibra musgosa excita a muchas células grano. Los axones de las células grano se dirigen a la capa molecular de la corteza, donde se bifurcan y corren paralelos unos a otros (*fibras paralelas*). Los árboles dendríticos de las células de Purkinje atraviesan toda la capa molecular formando un plano perpendicular a la trayectoria de las fibras paralelas (como si fueran las torres que sostienen los cables de la luz en el campo). De este modo, cada fibra paralela atraviesa miles de árboles dendríticos de células de Purkinje, y cada célula de Purkinje recibe unos 100 000 contactos sinápticos de las fibras paralelas, que individualmente tienen un efecto excitatorio muy débil. Es importante notar el contraste entre la influencia de las fibras trepadoras y musgosas sobre la corteza del cerebelo. La fibra trepadora tiene un efecto potente pero restringido a muy pocas células de Purkinje; la fibra musgosa tiene un efecto indirecto (mediado por las células grano) y débil sobre decenas de miles de células de Purkinje. Las interneuronas inhibitorias modulan en espacio y tiempo la respuesta de las neuronas de Purkinje a sus masivas aferencias excitatorias. Las neuronas de los núcleos profundos reciben colaterales excitatorias de las fibras musgosas y trepadoras y la influencia inhibitoria de las células de Purkinje, que utilizan el GABA como neurotransmisor. *B.* Existe un orden topográfico muy preciso que relaciona largas franjas sagitales de corteza del cerebelo con porciones específicas de los núcleos profundos y del complejo olivar inferior, considerados actualmente como unidades de procesamiento de información llamadas "módulos olivo-córtico-nucleares".

mínimas de esta maquinaria neural, los *módulos olivocorticonucleares*, están constituidos por largas franjas parasagitales de corteza conectadas con porciones específicas del complejo olivar inferior y los núcleos profundos (Fig. 7.2).

¿Cómo se explica que lesiones de distintas regiones del cerebelo produzcan alteraciones motoras diferentes cuando la organización citoarquitectónica es tan regular? Un análisis filogenético indica que la heterogeneidad funcional depende de diferencias en las conexiones de distintas porciones del cerebelo con estructuras extracerebelosas. Las porciones filogenéticamente más antiguas, dominantes en reptiles y aves, como el lóbulo floculonodular (*arquicerebelo*), el vermis y una parte del lóbulo anterior (*paleocerebelo*), están fuertemente conectadas con la médula espinal y el tronco encefálico. Los hemisferios (*neocerebelo*) se encuentran bien desarrollados en los mamíferos, y su tamaño es proporcional al volumen de los hemisferios cerebrales, con los que están interconectados robustamente. Cualesquiera sean las capacidades computacionales de los módulos olivocorticonucleares, parece que son suficientemente generales como para contribuir al funcionamiento de circuitos extracerebelosos tan diferentes como la médula espinal y la corteza cerebral.

Tomando como referencia las conexiones con estructuras extracerebelosas y la función, se reconocen actualmente tres divisiones anatomofuncionales del cerebelo.

El lóbulo floculonodular constituye el ***vestibulocerebelo,*** que recibe aferencias musgosas de los núcleos vestibulares, el tubérculo cuadrigémino superior y la corteza visual (a través de la vía corticopontocerebelosa). Las células de Purkinje del lóbulo floculonodular proyectan sobre los núcleos vestibulares, directamente y a través de un relevo sináptico en el núcleo del fastigio (Fig. 7.3A). *El vestibulocerebelo contribuye a integrar la información visual y vestibular para estabilizar la mirada, la marcha y la postura* (véanse Reflejos vestibulares en el Capítulo 14).

El ***espinocerebelo*** queda definido por la distribución de las aferencias sensoriales en la corteza del cerebelo. Los haces espinocerebelosos terminan en el vermis y la región paravermiana de los hemisferios, incluyendo la mayor parte del lóbulo anterior y una parte del lóbulo posterior (lobulillo paramediano). La información propioceptiva y exteroceptiva espinal se distribuye formando mapas somatotópicos independientes en el lóbulo anterior y el lobulillo paramediano (Fig. 7.3B). Además, terminan allí, en precisa correspondencia somatotópica con las fibras espinocerebelosas, axones provenientes de los núcleos de Goll y Burdach, la proyección corticopontocerebelosa originada en las cortezas somatosensorial, visual, auditiva y motora primaria, y aferencias vestibulares. La corteza del espinocerebelo proyecta sobre los núcleo del fastigio e interpósito, que a su vez inervan estructuras premotoras (Fig. 7.3C). El núcleo del fastigio, que recibe aferencias de las porciones axiales de la representación somatotópica de la corteza del cerebelo (*espinocerebelo medial*), inerva los sitios de origen de las fibras reticuloespinales y vestibuloespinales, de modo que tiene acceso indirecto a la musculatura axial y proximal. El núcleo interpósito, en cambio, es inervado por los componentes distales de la representación somatotópica cortical (*espinocerebelo lateral*) y proyecta sobre el núcleo rojo y la corteza motora primaria (vía el núcleo ventral lateral del tálamo), que son las regiones premotoras del "sistema motor dorsolateral" responsable del control de la musculatura distal. *El espinocerebelo optimiza el uso de información sensorial para corregir los movimientos distales (hemisferios, núcleo interpósito) y axiales (vermis, núcleo del fastigio) durante su ejecución*. Consistente con esta visión, las neuronas del espinocerebelo son moduladas por la información sensorial generada durante la ejecución de los movimientos.

El ***cerebrocerebelo*** está fuertemente interconectado con la corteza cerebral (Fig. 7.3D). Incluye la porción lateral de los hemisferios del cerebelo y el núcleo dentado, que reciben sus aferencias de tipo musgoso de las cortezas motoras y la corteza parietal posterior a través de la vía corticopontocerebelosa. La corteza parietal posterior es una región de integración multisensorial (somatosensorial, visual, vestibular, auditiva) que contribuye a representar el espacio extrapersonal en coordenadas egocéntricas. El núcleo dentado proyecta principalmente sobre la corteza motora primaria con un relevo sináptico en el tálamo ventral-lateral. En claro contraste con lo que ocurre en el espinocerebelo, el cerebrocerebelo no recibe información sensorial cruda y sus neuronas se activan antes que las de la corteza motora primaria, precediendo a la ejecución de movimientos. *El bucle* **cortezas motoras y parietal posterior → cerebrocerebelo → corteza motora primaria** *tendría un rol fundamental en la preparación de movimientos del miembro superior dirigidos hacia blancos extrapersonales*.

El cerebelo calibra la actividad refleja y optimiza la ejecución de movimientos voluntarios

Como señalamos más arriba, los movimientos reflejos y voluntarios están conservados incluso en personas que sufrieron extensas lesiones del cerebelo. Lo definitivamente anormal de los movimientos en personas con lesión del cerebelo es la calidad.

Aunque los reflejos constituyen fenómenos de integración sensoriomotriz muy elementales, están sujetos a constantes procesos de adaptación ante las cambiantes circunstancias ambientales y corporales. Tomemos como ejemplo el reflejo vestibuloespinal, que junto con otros reflejos contribuye a contrarrestar la acción de fuerzas que desestabilizan la postura (véase Cap. 6). Si un sujeto normal es ubicado sobre una plataforma y sometido reiteradamente a desplazamientos idénticos de la misma, su estabilidad mejora a medida que aumenta el número de ensayos. En los pacientes con lesiones del cerebelo este proceso de calibración de la respuesta refleja postural no ocurre (Fig. 7.4A). Algo similar sucede con otros reflejos. El reflejo vestibuloocular, que produce movimientos de los ojos para compensar desplazamientos de la cabeza y así mantener estable la imagen sobre la retina (véase Cap. 14), debe ser recalibrado cuando nos ponemos anteojos con aumento (que modifican el tamaño de la imagen en la retina) o lentes de contacto (que cambian la carga que deben desplazar los músculos extraoculares). La calibración del reflejo vestibuloocular también requiere la integridad del vestibulocerebelo.

Los movimientos voluntarios están sujetos a procesos de adaptación similares. Supongamos que usted está aprendiendo a conducir un automóvil. Durante los primeros ensayos deberá utilizar la mirada para alcanzar la palanca de cambios, y aun con ayuda visual los movimientos realizados para desplazarla de una posición a otra serán torpes. Después de un período de entrenamiento ya no requerirá ayuda visual y los movimientos del miembro superior serán armónicos y eficaces. Si usted decide cambiar de automóvil, notará cierta torpeza motora durante los primeros ensayos, pero rápidamente logrará un rendimiento similar al que tenía en el otro vehículo. El cerebelo es esencial para lograr la automatización de movimientos voluntarios que se realizan en condiciones sensoriales invariables.

Cabe destacar que *el cerebelo constituye un elemento indispensable en aquellos procesos de aprendizaje en los que el entrenamiento en una tarea permite minimizar el error motor*. Antes del aprendizaje el objetivo se alcanza evaluando constantemente la información sensorial "real"

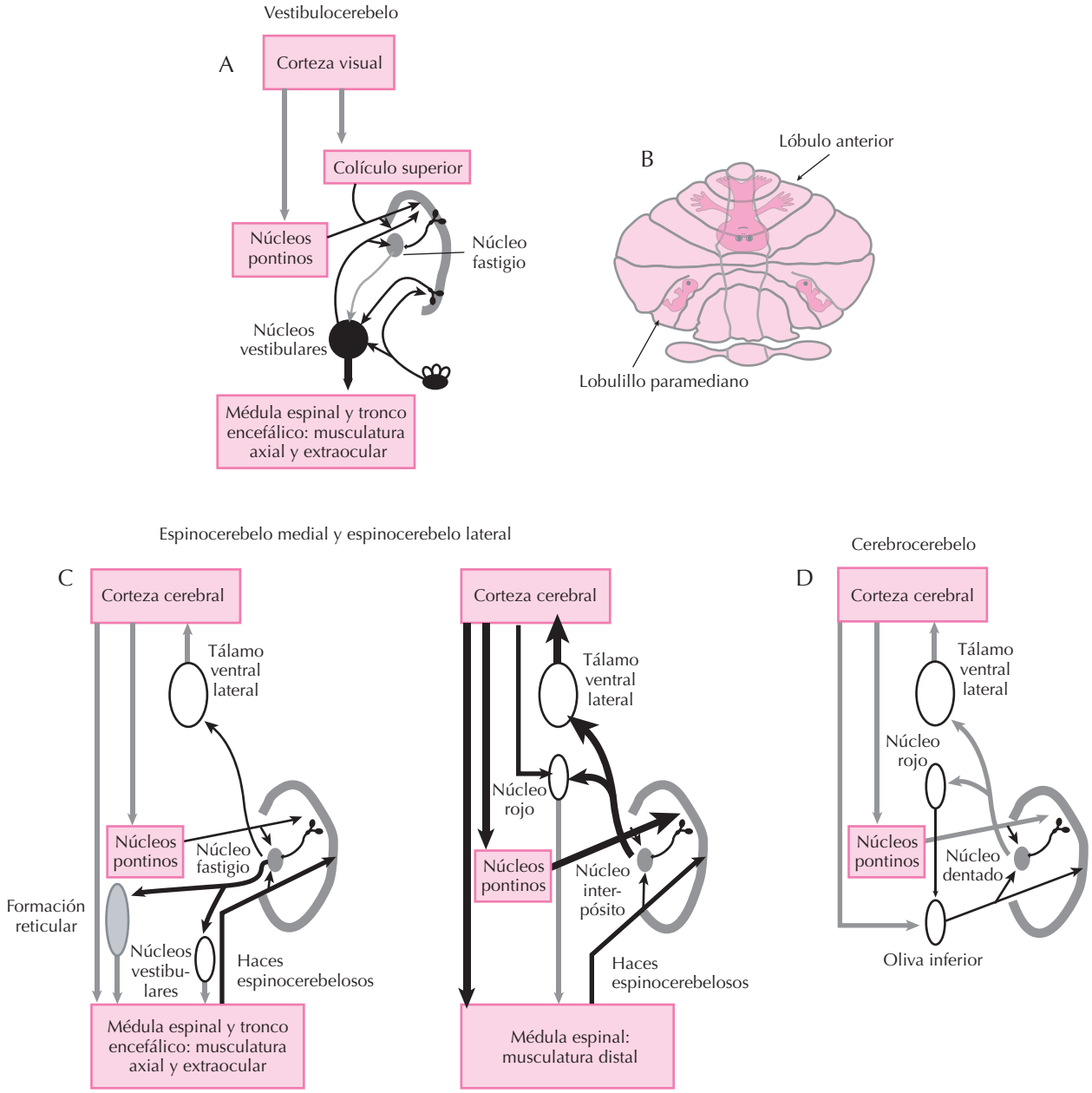


Figura 7.3. Conexiones del vestibulocerebelo (*A*), espinocerebelo medial y lateral (*C*) y del cerebrocerebelo (*D*). Las conexiones con la oliva inferior sólo se representan para el cerebrocerebelo, pero cabe señalar que la oliva inferior envía fibras trepadoras a todo el cerebelo. (*B*). Las aferencias sensoriales somáticas, constituidas por los haces espinocerebelosos y otras vías, se distribuyen en el lóbulo anterior y el lobullillo paramediano (espinocerebelo) respetando un orden somatotópico preciso.

generada durante la ejecución, para lo cual se requiere una continua supervisión consciente del procedimiento (Fig. 7.5A). Los movimientos controlados momento a momento por retroalimentación a partir de información sensorial actualizada (retroalimentación externa) se denominan *servoasistidos*. Se estima que se requieren más de 100 milisegundos para que la información recibida por los receptores sensoriales esté disponible para que las estructuras motoras centrales humanas puedan aprovecharla para corregir un movimiento. Los largos tiempos de conducción y de procesamiento de la información sensorial son incompatibles con una corrección rápida y precisa de los movimientos (p. ej., la mano oscila sobre el blanco porque la información sobre el contacto entre la mano y el blanco llega 100 milisegundos tarde a la corteza motora). Cuando las condiciones sensoriales en las que se realiza un movimiento son invariables, el cerebelo puede aprender cómo ejecutar y corregir los movimientos con una menor depen-

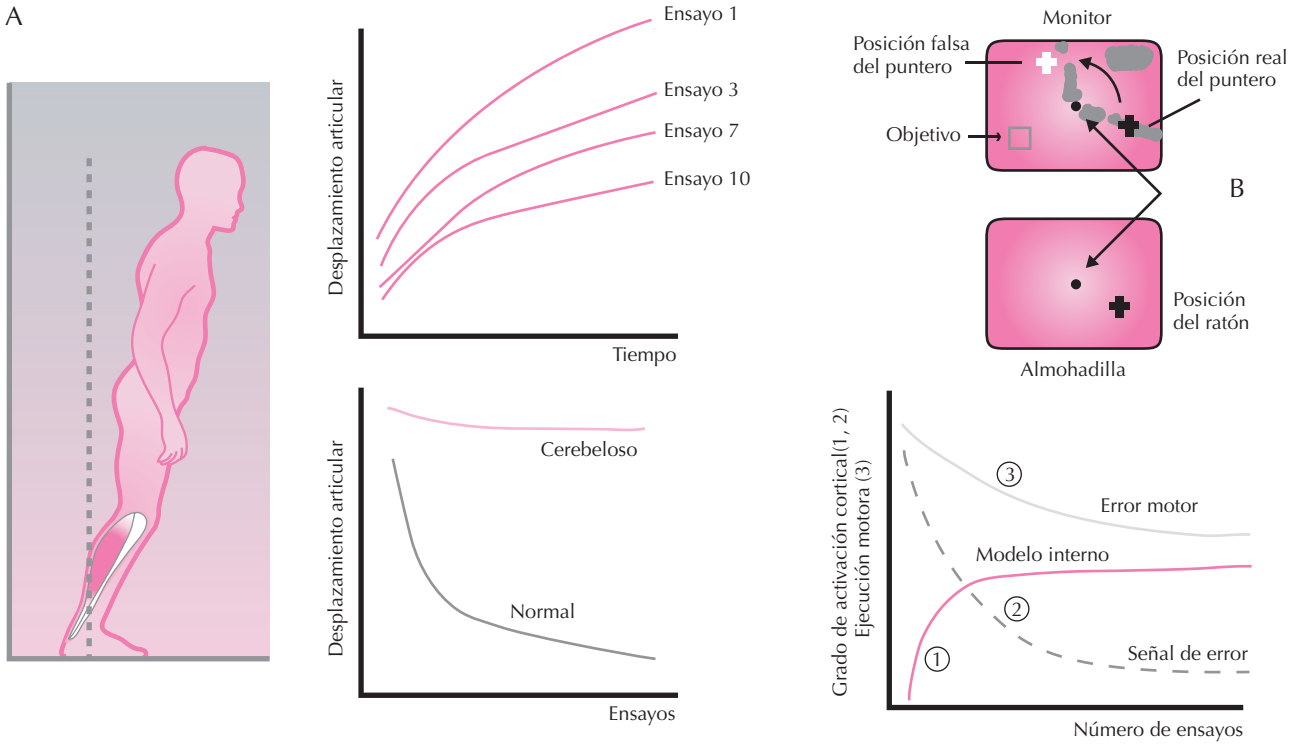


Figura 7.4. *A*. Respuesta postural ante el deslizamiento de la plataforma sobre la cual el sujeto está de pie. Ante deslizamientos idénticos repetidos, el desplazamiento total que sufren las articulaciones del miembro inferior (medida de la eficacia de la respuesta refleja postural) disminuye en los sujetos normales, pero no en los pacientes con lesiones del cerebelo. *B*: Imamizu y cols. (2000) estudiaron los cambios metabólicos que ocurren en la corteza del cerebelo durante el aprendizaje de una tarea que requiere alcanzar un blanco con un movimiento de la mano bajo guía visual. La tarea es simple cuando el puntero del ratón tiene una localización idéntica en el monitor de la computadora y la almohadilla (inferior), pero se dificulta cuando su localización en la pantalla está desplazada 120 grados respecto a la posición del ratón en la almohadilla. Después de varios ensayos, el individuo aprende a realizar el movimiento de la mano que llevará el puntero en posición falsa hasta el objetivo. Al principio del entrenamiento se observa activación de amplias regiones del cerebelo que decrece (línea 2 en el gráfico) a medida que se reducen los errores cometidos por el individuo (línea 3 en el gráfico). La activación en la región del cerebelo, en cambio, aumenta a medida que pasan las sesiones y se reducen los errores (modelo interno, línea 1 del gráfico).

dencia de la información sensorial real y un menor compromiso de la conciencia. Este proceso de "automatización" de los movimientos se conoce como *aprendizaje de procedimientos motores*.

El cerebelo construye y actualiza modelos internos (representaciones neurales) que posibilitan la ejecución automática y el control de movimientos

El cerebelo lograría automatizar los movimientos creando representaciones neurales de las propiedades mecánicas del aparato motor (sistema osteoartromuscular) y del contexto sensorial en el que se realizan los movimientos, para facilitar la generación y corrección de los comandos motores enviados a los músculos esqueléticos. Estas representaciones neurales son conocidas como "modelos internos", y se reconocen dos grandes tipos. El ***modelo interno inverso*** es capaz de generar toda la cadena de comandos motores necesarios para realizar un movimiento recurriendo únicamente a la información disponible sobre el estado inicial del aparato motor y la localización del blanco, de modo que el movimiento en su totalidad podría ejecutarse sin utilizar la información sensorial que se genera durante la ejecución (Fig. 7.5B). Los movimientos generados por "alimentación temprana" (*feedforward control*) se denominan *balísticos*, y la cadena de comandos motores constituye el *programa motor*. Los movimientos balísticos son rápidos, y muy elegantes, si no se presentan condiciones ambientales inesperadas. El ***modelo interno predictivo*** es capaz de anticipar cuál será la reacción del aparato osteoartromuscular ante la llegada de un comando motor. Para computar esa predicción necesita una copia de los comandos motores enviados a los músculos y la información sensorial más recientemente adquirida, que por supuesto no es la actual, sino que tiene una antigüedad de unos 100 milisegundos (Fig. 7.5C). La predicción así generada puede ser utilizada para corregir el movimiento durante la ejecución (retroalimentación interna). Los modelos inverso y predictivo pueden trabajar coordinadamente para lograr un óptimo rendimiento motor (Fig. 7.5D).

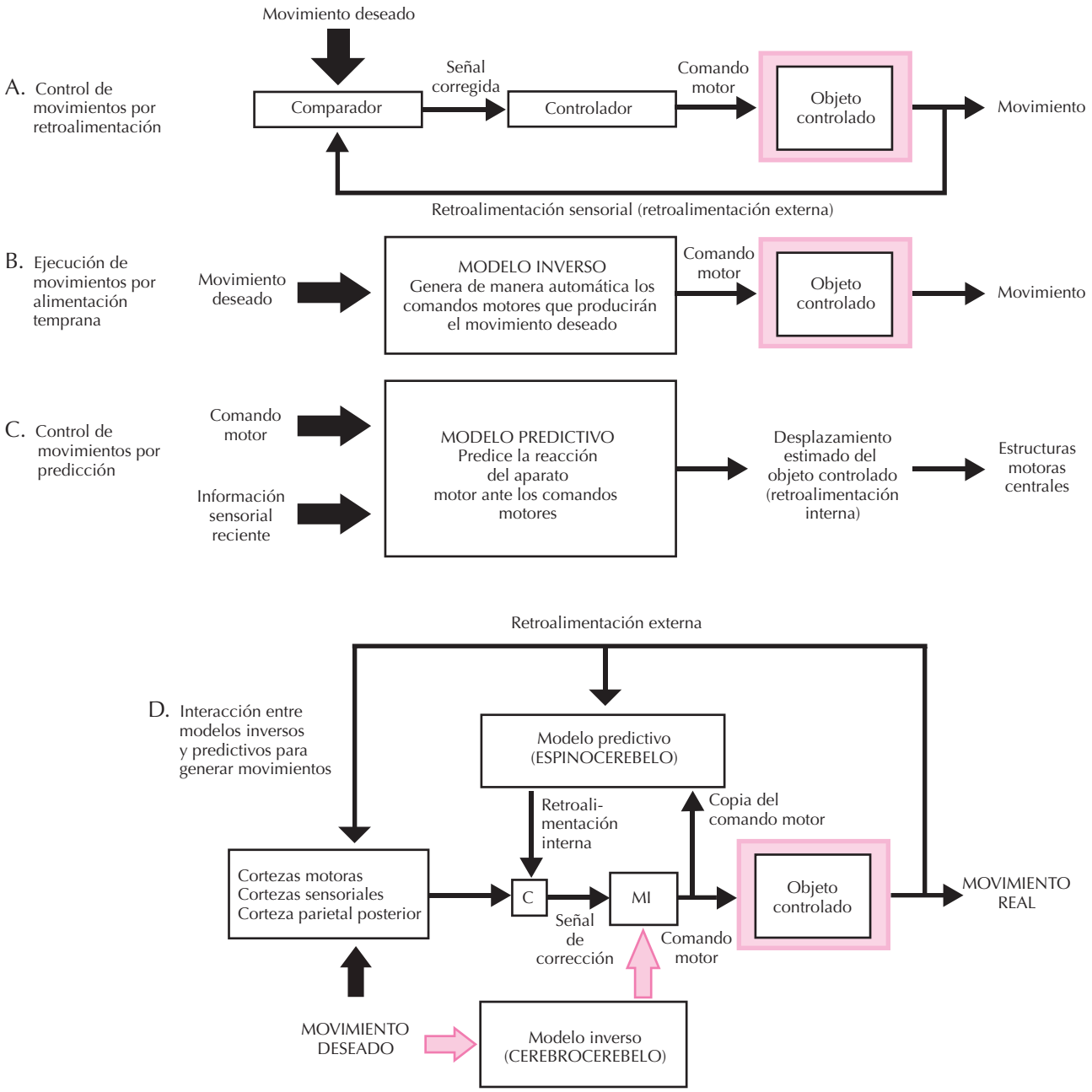


Figura 7.5. Mecanismos a través de los cuales pueden iniciarse y controlarse movimientos con distinto grado de dependencia de la información sensorial actual (v. detalles en el texto).

Los modelos internos son adquiridos mediante entrenamiento, de modo que cada individuo cuenta con un repertorio diferente de modelos internos y habilidades motoras. Además, después de adquiridos, requieren una actualización constante para afrontar los pequeños cambios que sufren día a día nuestro aparato motor y el contexto sensorial en el que se realizan los movimientos (como en el caso del individuo entrenado que cambia de automóvil). Por supuesto que la adquisición y actualización de los modelos internos se logra utilizando información sensorial real, y se verá muy dificultada cuando estén lesionadas las vías sensoriales.

Existen datos fisiológicos que sustentan la idea de que el cerebelo construye modelos internos del aparato motor que optimizan la ejecución de movimientos. En un estudio reciente, Mitsuo Kawato y cols. utilizaron la resonancia magnética nuclear funcional para demostrar cambios en la actividad metabólica de la corteza del cerebelo humano durante el aprendizaje de una rutina motora. Los individuos debían guiar el puntero del ratón hacia un blanco en

la pantalla de la computadora. Cuando el puntero se veía de color verde la tarea no ofrecía ninguna dificultad, pero si el puntero se presentaba color rojo su posición en la pantalla era diferente (en un valor constante) de la posición "real". A través del ensayo y error los individuos aprendían a corregir la discrepancia existente entre la posición del puntero rojo en la pantalla y la del ratón en la almohadilla, y finalmente lograban realizar el movimiento adecuado para llevar el puntero rojo hasta el blanco (Fig. 7.4B). Durante los primeros ensayos, cuando los sujetos cometían aún muchos errores, se observó una activación difusa de la corteza del cerebelo. Pero a medida que el individuo aprendía la tarea la activación se concentraba en pequeños focos corticales. Los investigadores interpretaron que la activación difusa inicial refleja un intento por localizar dentro de la corteza del cerebelo un modelo interno previamente adquirido que pueda adaptarse fácilmente para resolver la nueva tarea. Una vez localizado un modelo adecuado, la actividad se concentra y crece en un pequeño foco cortical (Fig. 7.4B).

La idea de que la corteza del cerebelo almacena modelos internos apropiados para resolver tareas motoras específicas tiene sustento en algunas observaciones clínicas. Existen reportes de déficit motores muy específicos provocados por lesiones focales del cerebelo, como el caso de un paciente que perdió la habilidad para hacer trucos con barajas (destreza en la que se había entrenado durante años) como consecuencia de una pequeña lesión localizada en el hemisferio derecho que no ocasionaba ningún otro déficit motor.

Las células de Purkinje son entrenadas por la oliva inferior para reconocer patrones de actividad en las fibras paralelas

El aprendizaje requiere la ocurrencia de cambios de larga duración en el funcionamiento de circuitos neuronales. Esos cambios radicarían en las sinapsis, cuya eficacia (capacidad de la presinapsis para modificar la actividad de la neurona postsináptica) resultaría deprimida o potenciada. Las sinapsis glutamatérgicas muestran los fenómenos de potenciación y depresión de mayor duración hasta ahora conocidos. En el cerebelo la eficacia con la que las fibras paralelas excitan a las células de Purkinje es modulada (deprimida) por las fibras trepadoras (Fig. 7.6).

Se han postulado diversos roles funcionales para las fibras trepadoras. Por un lado, podrían entrenar a las células de Purkinje para reconocer los contextos ambientales en los que se realizan movimientos. Esos contextos ambientales estarían representados en la entrada sináptica de las fibras paralelas. Una vez entrenadas las células de Purkinje podrían generar los comandos motores por sí solas (modelo inverso). Por otro lado, se ha sugerido que las fibras trepadoras señalan los errores que se cometen durante la ejecución de movimientos. La señal de error podría ser utilizada por las células de Purkinje para aprender a proporcionar retroalimentación interna cada vez que

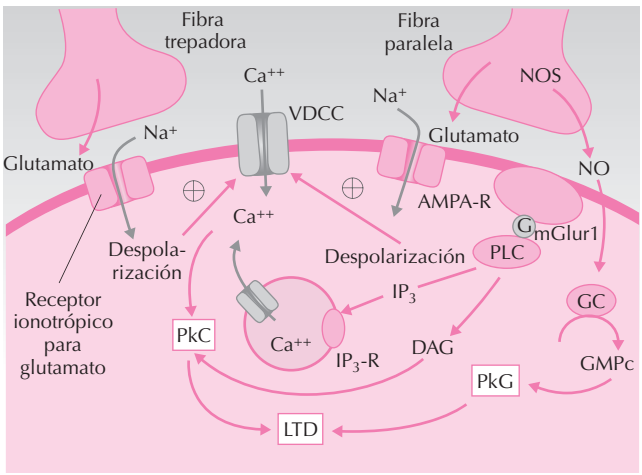


Figura 7.6. Mecanismo molecular de inducción de la depresión de largo plazo. Las sinapsis *fibra paralela → célula de Purkinje* sufren depresión de largo plazo cuando se activan simultáneamente con las sinapsis *fibra trepadora → célula de Purkinje.* El proceso requiere un aumento de calcio en la possinapsis mediado por receptores metabotrópicos para glutamato (mGLUR1) y la activación de la proteína-cinasa C, además de la activación de la proteína-cinasa G inducida por óxido nítrico. Estos cambios determinarían una reducción de la sensibilidad postsináptica al glutamato liberado por las fibras paralelas.

se repita el contexto sensorial que se asociaba al error motor (modelo predictivo). Existen datos experimentales que sustentan ambas presunciones sobre el rol de las fibras trepadoras.

El cerebelo participa en la adquisición de algunas respuestas condicionadas de tipo pavloviano. La estimulación de la córnea produce parpadeo reflejo como respuesta protectora. Si un tono débil, que no es capaz por sí solo de producir parpadeo (*estímulo condicionado*), precede reiteradamente a la aparición de un estímulo aplicado directamente sobre la córnea y que siempre evoca parpadeo por vía refleja (*estímulo incondicional*), el tono adquiere la capacidad de evocar parpadeo. En este modelo experimental las fibras musgosas codifican con mucha precisión las propiedades físicas del tono y las fibras trepadoras señalan el estímulo aplicado sobre la córnea. La respuesta de las células de Purkinje a las fibras musgosas (tono) se deprime progresivamente durante el entrenamiento, hecho que resulta en una desinhibición de neuronas en los núcleos profundos del cerebelo, a tal punto que el circuito modificado podrá iniciar de manera autónoma el parpadeo la siguiente vez que se presente el tono de manera aislada. La capacidad de adquirir esta respuesta condicionada se pierde si se lesionan la corteza o los núcleos profundos del cerebelo.

También se ha demostrado que las fibras trepadoras codifican errores en la *ejecución* motora. En monos entrenados para sostener una palanca en una posición fija, se estudió el efecto de fuerzas que desplazan la palanca y disparan movimientos de corrección que buscan llevarla

nuevamente a la posición establecida. Si se repite muchas veces la prueba utilizando la misma fuerza, el movimiento de corrección del mono es cada vez más rápido y eficaz. Esta destreza no puede adquirirse si se lesiona el hemisferio cerebeloso homolateral a la mano que utiliza el animal durante la prueba. Durante la fase inicial del entrenamiento las fibras trepadoras disparan intensamente cada vez que la fuerza aplicada desestabiliza la posición de la mano. La progresiva mejoría del rendimiento del mono en la prueba se asocia a una reducción de la actividad de las fibras trepadoras y a una depresión de la respuesta de las células de Purkinje a las fibras paralelas.

LOS GANGLIOS DE LA BASE

Tradicionalmente se conoce como ganglios de la base a los siguientes núcleos grises: el estriado (caudado y putamen), los segmentos externo e interno del globo pálido, el núcleo subtalámico y las zonas compacta y reticulada de la sustancia negra. Investigaciones realizadas durante los últimos 20 años indican que el estriado y el globo pálido tienen subdivisiones adicionales, llamadas núcleo accumbens y "pálido ventral" respectivamente. La dopamina es esencial para el normal funcionamiento de los ganglios de la base. La sustancia negra zona compacta provee de dopamina al putamen y el caudado, mientras que otra región del mesencéfalo llamada "área tegmental ventral" provee de dopamina al núcleo accumbens. Los ganglios de la base forman complejos circuitos que involucran a varios núcleos talámicos y la mayor parte de la corteza cerebral (Fig. 7.7).

El mal funcionamiento de los ganglios de la base produce alteraciones del movimiento voluntario (hipercinesia o hipocinesia), de la cognición y de la motivación

La asociación entre los ganglios de la base y la actividad motora quedó firmemente establecida mediante estudios clínico-patológicos a principios del siglo XX. Samuel Kinnier Wilson describió la ***degeneración hepatolenticular*** en 1910. En esta enfermedad se presentan cirrosis con insuficiencia hepática y una reducción de la iniciativa motora y alteraciones posturales como consecuencia de la degeneración del putamen y el globo pálido. Los signos clínicos típicos de la ***enfermedad de Parkinson*** (reducción de la iniciativa motora y lentitud de los movimientos, temblor de reposo, rigidez y alteraciones de la marcha y la postura) fueron descritos principalmente por James Parkinson en 1817, pero la asociación con la degeneración de neuronas de la sustancia negra zona compacta no fue reconocida hasta 1919. Hacia 1960 se determinó que las neuronas de la sustancia negra zona compacta proyectan sobre el caudado y el putamen y utilizan la dopamina como neurotransmisor, y que el déficit de dopamina estriatal causa los signos clínicos de la enfermedad de Parkinson (Comentario 7.3). A diferencia de lo que ocurre en la dege-

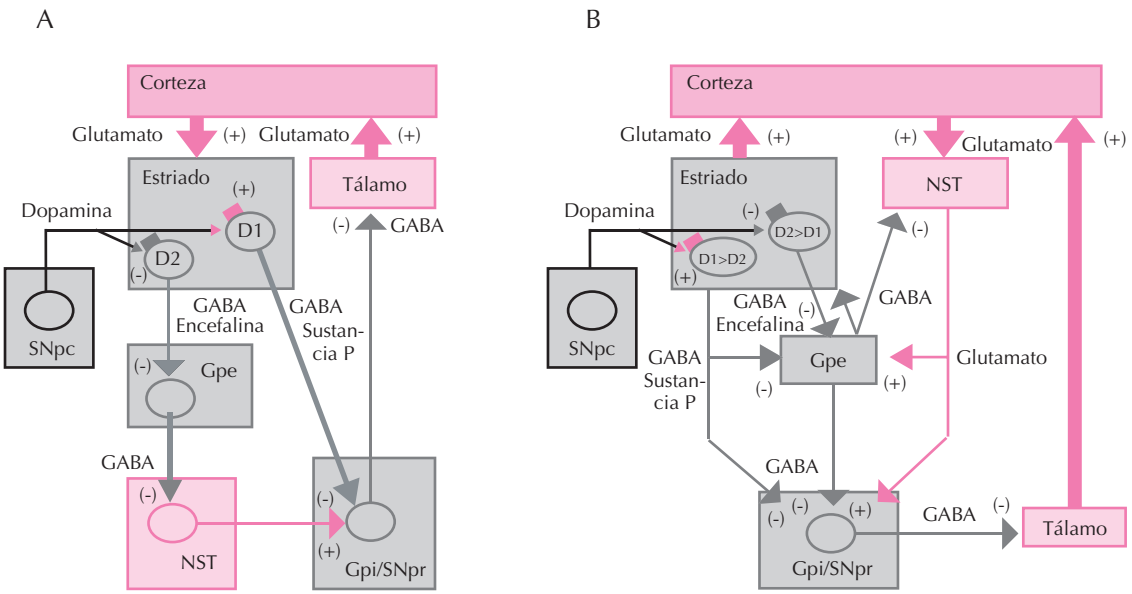


Figura 7.7. Los ganglios de la base forman un circuito complejo que involucra gran parte de la corteza cerebral y algunos núcleos talámicos. En *A* se representa el esquema de conexiones más difundido actualmente, incluyendo las vías directa e indirecta que conectan al estriado (núcleo de entrada) con la sustancia negra parte reticulada y el segmento interno del globo pálido (SNpr/GPi; núcleos de salida). En *B* se incorporan algunas conexiones cuantitativamente importantes pero de significación funcional menos comprendida que sugieren una organización alternativa con dos núcleos de entrada, el estriado y el núcleo subtalámico (NST), y el segmento externo del globo pálido (GPe) como un regulador fundamental de la actividad del circuito.

COMENTARIO 7.3.

La enfermedad de Parkinson

Es una afección cosmopolita que afecta a más de 1:1000 personas mayores de 65 años de edad. Los pacientes muestran acinesia o hipocinesia (reducción de la iniciación de acciones motoras voluntarias), bradicinesia (ejecución lenta de movimientos), un característico temblor de reposo, rigidez por aumento del tono de músculos flexores y extensores, y alteraciones de la marcha y la postura. Los signos clínicos se deben a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra zona compacta. El proceso degenerativo es lento y progresivo. Como las neuronas dopaminérgicas sobrevivientes tienen una gran capacidad de compensación, los signos clínicos no se manifiestan hasta que el 70% de ellas degeneró y el contenido de dopamina cayó un 80% en el putamen. Se estima que el proceso degenerativo comenzó varios años antes de que se presenten las manifestaciones clínicas, hecho que deja poco margen para la prevención. La causa de la degeneración de la sustancia negra no ha sido dilucidada. Se han detectado numerosas mutaciones capaces de producir degeneración de la sustancia negra. Estos defectos causarían depósitos anormales de proteínas en el citoplasma de las neuronas dopaminérgicas (*cuerpos de Lewy*) y la degeneración. Sin embargo, sólo un 10% de los casos de Parkinson son de inequívoco origen genético. Cómo los cuerpos de Lewy también se observan en los casos esporádicos de la enfermedad, se ha sugerido que una falla adquirida en la función de los proteasomas, en personas con alguna predisposición de tipo genético, podría causarla. Entre los factores adquiridos que podrían tener un rol etiológico se cuentan las toxinas ambientales (en particular algunos pesticidas como el paraquat y la rotenona dañan las neuronas dopaminérgicas) y endógenas (se ha postulado que la oxidación de la dopamina misma podría generar radicales libres) y la inflamación (algunas citoquinas, como el factor necrosante tumoral alfa, pueden dañar las neuronas dopaminérgicas).

No existen tratamientos curativos para la enfermedad de Parkinson. El tratamiento más común consiste en sustituir la dopamina que falta. Para ello se administra a los pacientes levodopa, que es descarboxilada a dopamina en el sistema nervioso central (Fig. 7.8) por las neuronas remanentes y probablemente por otros mecanismos. Como la levodopa también puede ser descarboxilada y transformada en noradrenalina y adrenalina en el sistema nervioso autónomo, se la asocia con un inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos que no puede atravesar la barrera hematoencefálica, y por lo tanto no afecta a la descarboxilación central de la levodopa. Aunque la *levodopa* es muy eficaz para revertir los signos clínicos de los enfermos, después de algunos años de tratamiento más del 50% de los ellos desarrolla complicaciones motoras (principalmente movimientos involuntarios anormales llamados *discinesias*), que en ocasiones resultan sumamente incapacitantes. Los fármacos que estimulan directamente los receptores para dopamina D2 son menos eficaces para controlar los signos clínicos de la enfermedad, pero provocan menos discinesias. Para los pacientes que no encuentran beneficios con el tratamiento farmacológico está disponible la neurocirugía funcional. La forma más difundida consiste en implantar electrodos para estimular de manera crónica el núcleo subtalámico y producir así una "inactivación funcional" del mismo, que restauraría el balance entre las acciones de las vías directa e indirecta (Fig. 7.12). Se están evaluando además estrategias orientadas a restaurar la población de neuronas dopaminérgicas de los enfermos, ya sea transplantando neuronas dopaminérgicas obtenidas de fetos humanos o administrando sustancias que tienen un potente efecto trófico sobre las neuronas dopaminérgicas, como el factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF).

neración hepatolenticular y la enfermedad de Parkinson, algunas lesiones de los ganglios de la base provocan la aparición de "movimientos anormales". Movimientos sin propósito que involucran músculos axiales y distales fluyen continuamente en contra de la voluntad de los individuos que sufren *coreas*, como en la ***enfermedad de Huntington,*** causada por una mutación genética que provoca una profunda degeneración en el núcleo caudado. También pueden presentarse coreas después de lesiones vasculares, infecciosas o de otro tipo que afectan al caudado-putamen (*kernicterus*). El contraste existente entre los déficit provocados por lesiones de la corteza motora y la cápsula interna (*síndrome piramidal*) y los que siguen a lesiones de los ganglios de la base (*síndromes hipercinéticos e hipocinéticos*), en conjunto con los datos anatómicos que sugerían que la corteza motora y los ganglios de la base actuaban sobre las motoneuronas espinales por vías neurales independientes (haz piramidal y vías descendentes que se originan en el tronco encefálico respectivamente), contribuyeron al desarrollo del concepto de doble control motor ejercido por los ***sistemas piramidal y extrapiramidal*** (primera mitad del siglo XX).

Aunque todavía es común considerar los ganglios de la base como estructuras involucradas de manera primordial en la función motora y se sigue utilizando el término "síndrome extrapiramidal" para referirse a los trastornos asociados a los mismos, a la luz de los conocimientos actuales esta visión debe considerarse incompleta. Estudios anatómicos demuestran que las principales aferencias de los ganglios de la base provienen de la corteza cerebral (motora, sensorial, asociativa, límbica) y que sus principales eferencias se dirigen hacia regiones del tálamo que proyectan a la corteza frontal, de modo que resulta artificioso distanciar funcionalmente a los ganglios de la base y la corteza cerebral. Además, se reconoce que la disfunción de los ganglios de la base puede causar trastornos cognitivos, afectivos y alteraciones motivacionales. Con la caracterización de la dopamina como neurotransmisor (Fig. 7.8), la identificación de los ganglios de la base como el sitio cerebral con mayor concentración de dopamina y de sus receptores, y el desarrollo de fármacos que modifican la

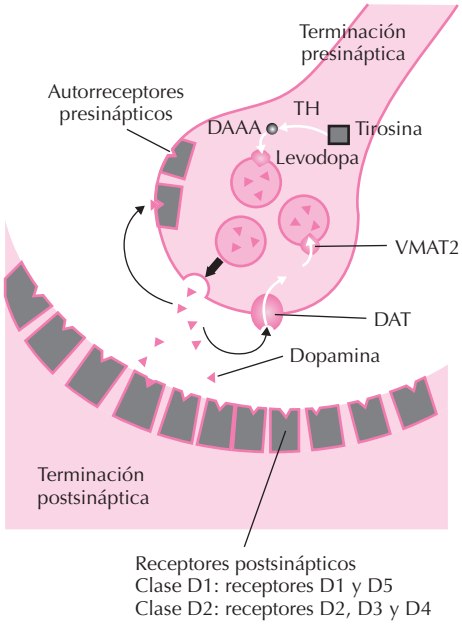


Figura 7.8. La síntesis de dopamina a partir del aminoácido tirosina requiere la acción de dos enzimas, la tirosina-hidroxilasa (*TH*) y la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (*DAAA*). La dopamina es concentrada en las vesículas sinápticas por el transportador de monoaminas *VMAT2* (*vesicular monoamine transporter*). La dopamina liberada se une a receptores presinápticos y postsinápticos. Desde el punto de vista genético se reconocen cinco proteínas receptoras diferentes (D1, D2, D3, D4 y D5), pero de acuerdo con sus propiedades farmacológicas los receptores para dopamina se clasifican en dos familias o clases, la familia D1 (incluye los receptores D1 y D5) y la familia D2 (incluye los receptores D2, D3 y D4). La dopamina es recaptada del espacio sináptico por un transportador específico ubicado en la membrana presináptica (*dopamine transporter, DAT*). Las sinapsis dopaminérgicas son el sitio de acción de numerosas sustancias de importancia médica. La levodopa, sustrato de la DAAA, se administra a los pacientes que sufren la enfermedad de Parkinson para aumentar la disponibilidad de dopamina en el putamen y el caudado. La cocaína bloquea la recaptación de dopamina por DAT aumentando la concentración de dopamina en el espacio sináptico. La anfetamina es captada por DAT y una vez dentro del terminal presináptico promueve la depleción de las vesículas sinápticas, posiblemente debido a una acción sobre VMAT2. Además, revierte la función de DAT, que en estas condiciones transporta dopamina desde el citoplasma del terminal hacia el espacio sináptico.

neurotransmisión mediada por dopamina, fue posible delinear asociaciones entre los ganglios de la base y ***la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo, el síndrome de Gilles de la Tourette, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la adicción a sustancias de abuso*** (Comentario 7.4). Los neurolépticos (antagonistas de receptores para dopamina) tienen cierta eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo y el síndrome de Gilles de la Tourette. Por otro lado, el efecto adictivo de la anfetamina y la cocaína depende de su capacidad para aumentar la concentración de dopamina en el espacio sináptico (Fig. 7.8). En la actualidad se reconoce que existen déficit cognitivos en la enfermedad de Parkinson (especialmente en el "aprendizaje de hábitos") que quizá no fueron descubiertos con ante-

COMENTARIO 7.4.

La reiteración en la disfunción de los ganglios de la base

El síndrome de Gilles de la Tourette, que afecta a niños y adolescentes, se caracteriza por la aparición de *tics* que afectan a diversos grupos musculares. Los *tics* son movimientos bruscos, relativamente simples y repetitivos, que suelen concentrarse en un determinado grupo muscular y aparecer "en salvas", para migrar luego a otros grupos musculares. Entre los *tics* más comunes se encuentran las muecas faciales, el olfateo, las sacudidas de hombros o miembros, y el carraspeo y las vocalizaciones (*tics* laríngeos). Más que ocurrir de manera involuntaria, los *tics* parecen ser ejecutados con la "autorización" del paciente, que suele referir un estado de urgencia interior que se disipa cuando ejecuta los *tics*. Los pacientes que sufren Tourette también tienen conductas perseverantes, como repetir palabras obscenas (*coprolalia*) o frases dichas por otras personas (*ecolalia*). Estudios epidemiológicos revelaron que muchos individuos que padecen Tourette en la infancia desarrollan un trastorno obsesivo-compulsivo cuando alcanzan la madurez. En el trastorno obsesivo-compulsivo un pensamiento invade una y otra vez el centro de la conciencia y deriva en la ejecución de una conducta compleja (*acto ritual*). La ejecución del rito calma la ansiedad que produce la obsesión (p. ej.: utilizar guantes y mascarilla, y evitar a las personas porque pueden contagiar enfermedades). A diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Tourette, la idea obsesiva y el acto ritual no carecen de lógica, su anormalidad radica en el contexto en el que se presentan y en la reiteración. Algunos datos experimentales indican que existe un estado de hiperactividad dopaminérgica en estas afecciones. Estudios de *tomografía de emisión de positrones* sugieren que las terminaciones dopaminérgicas de estos pacientes liberan más dopamina que las de individuos normales, y la farmacología clínica muestra que los enfermos responden en alguna medida a los fármacos que bloquean los receptores para dopamina. Además, la administración repetida de sustancias que estimulan los receptores para dopamina provoca movimientos y conductas repetitivas (*estereotipias*) en animales. Otra situación clínica en la que se presenta de manera repetitiva una conducta es la adicción a sustancias de abuso. Las sustancias que producen adicción tienen en común la capacidad de incrementar la concentración de dopamina en el espacio sináptico. La cocaína inhibe al transportador presináptico de dopamina (DAT) y otras catecolaminas, y la anfetamina provoca la liberación de las catecolaminas almacenadas en las terminaciones presinápticas. La heroína, los cannabinoides y la nicotina provocan excitación de las neuronas dopaminérgicas por mecanismos indirectos.

rioridad porque la disfunción motriz que sufren los pacientes dificulta la evaluación del funcionamiento cognitivo (que siempre requiere algún tipo de respuesta motriz). En la enfermedad de Huntington se presenta demencia (un déficit cognitivo general) además de corea, pero como la corteza frontal también sufre un proceso degenerativo no había sido posible asegurar la relación entre demencia y degeneración del núcleo caudado. Estudios recientes basados en métodos funcionales de imagen indican que existe una disfunción de los *circuitos corteza frontal → núcleo caudado* en el síndrome de Gilles de la Tourette, el trastorno obsesivo-compulsivo y el síndrome de hiperactividad con déficit de la atención.

En resumen, los ganglios de la base están fuertemente interconectados con la corteza cerebral, en especial con la corteza frontal. La patología permite entrever que estos circuitos tienen funciones motoras y cognitivas y un rol en la motivación.

Los ganglios de la base procesan "en paralelo" información proveniente de cortezas motoras, sensitivas, asociativas y límbicas

La idea de que los ganglios de la base tienen un rol en la cognición y la motivación tiene un fuerte sustento en la organización anatómica de las aferencias del estriado. Las proyecciones corticoestriatales están organizadas topográficamente. Las cortezas motoras primaria, premotora y suplementaria y la corteza somatosensorial proyectan sobre el putamen, que constituye el "área motora" estriatal. El caudado, que representa el "área cognitiva", recibe proyecciones de cortezas asociativas del lóbulo frontal (prefrontal lateral, orbitofrontal lateral) y parieto-temporo-occipital, de las regiones corticales involucradas en el control de la mirada (campos oculares frontales primario y suplementario) y en menor medida de regiones límbicas como el hipocampo y el complejo amigdalino. El núcleo accumbens, cuya principal entrada sináptica proviene del hipocampo, el complejo amigdalino y las cortezas prelímbicas del lóbulo frontal (prefrontal medial, orbitofrontal medial), constituye el área límbica (Fig. 7.9). Aun dentro de cada "área estriatal" existirían múltiples módulos de procesamiento en paralelo. Por ejemplo, la proyección de las cortezas motoras al putamen conserva la representación somatotópica cortical.

Diversos estudios fisiológicos y observaciones realizadas en seres humanos apuntalan la idea de que distintas porciones del estriado poseen distintas funciones.

Se ha comprobado estudiando movimientos voluntarios de monos que en el área motora del estriado las neu-

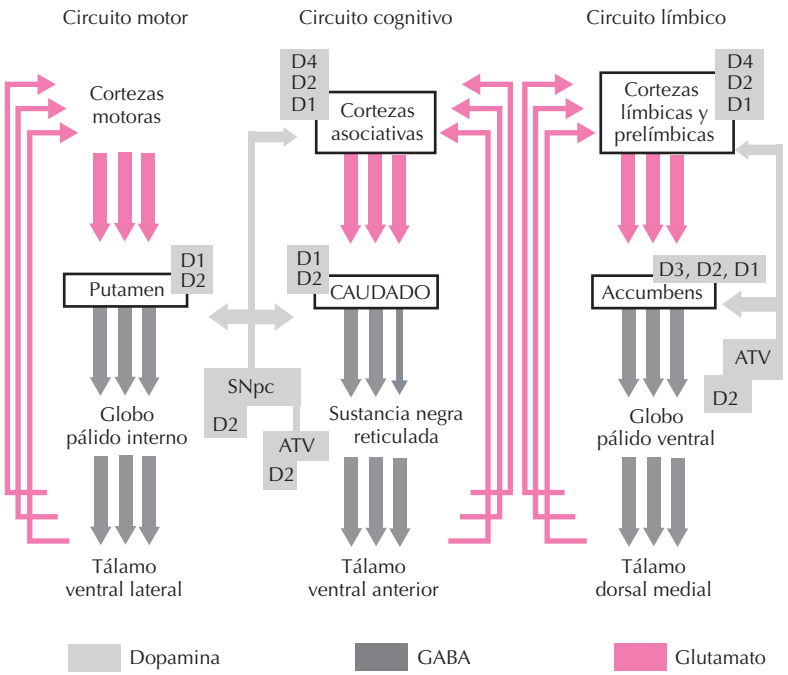


Figura 7.9. Circuitos paralelos que involucran distintas áreas de la corteza cerebral y porciones de los ganglios de la base procesan información motora, cognitiva y límbica. Todos los circuitos están sometidos a una fuerte regulación por las proyecciones dopaminérgicas que nacen en la sustancia negra parte compacta (SNpc) y el área tegmental ventral (VTA), también conocidas como grupos A9 y A10 de neuronas dopaminérgicas respectivamente. La proyección de la SNpc se dirige hacia el putamen y el caudado (*vía nigroestriatal*). El ATV proyecta principalmente al núcleo accumbens y las cortezas asociativas y límbicas (*vías dopaminérgicas mesolímbica y mesocortical*) y secundariamente al núcleo caudado. Aunque en la figura se jerarquiza la segregación anatómica en el procesamiento de información, es bien conocido que existe una fuerte interacción entre los distintos circuitos.

ronas se activan algunas centenas de milisegundos antes de la ejecución de movimientos voluntarios, y de manera tal que distintas neuronas se activan precediendo movimientos de porciones corporales específicas. Mediante tomografía de emisión de positrones es posible detectar la captación de dopa marcada radioactivamente (^{18}F-levodopa) por terminaciones axonales dopaminérgicas en seres humanos. Estos estudios revelaron que la captación de ^{18}F-levodopa se afecta de forma más temprana y profunda en el putamen que en el caudado en la enfermedad de Parkinson. Coherente también con la segregación funcional dentro del estriado es la observación de que los déficit cognitivos se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad de Parkinson, cuando la degeneración nigroestriatal se extendió al núcleo caudado.

En cambio, la lesión del núcleo caudado provoca fallos cognitivos parecidos a los que se observan después de la lesión de las cortezas asociativas del lóbulo frontal (déficit de las funciones ejecutivas y la toma de decisiones). En años recientes se ha afianzado la idea de que el núcleo caudado está involucrado en el aprendizaje y la memoria de "hábitos conductuales". La adquisición de hábitos conductuales constituiría un fenómeno diferente de la adquisición de destrezas motoras, que depende primariamente del cerebelo. La memoria de hábitos también difiere de la memoria declarativa (los episodios de nuestra vida que recordamos y otros conocimientos que podemos relatar) que depende del lóbulo temporal. Los hábitos constituyen rutinas conductuales complejas que son "disparadas" por contextos ambientales particulares (todos los días, después de tomar una ducha pero antes de desayunar, voy a buscar el diario a la entrada). Se adquieren cuando se establece una asociación, luego de una serie de repeticiones, entre un contexto ambiental y una conducta efectiva en dicho contexto, y se ejecutan de manera automática de modo que el contenido explícito de nuestra conciencia puede no estar relacionado con la conducta ejecutada. La adquisición de hábitos conductuales se ve afectada seriamente cuando se practican lesiones del núcleo caudado en animales y también en las etapas avanzadas de la enfermedad de Parkinson (Comentario 7.5).

El área límbico estriatal ha sido relacionada con la motivación (del latín *motivus*, "que mueve"), definida como un estado interno que impulsa al individuo a actuar para satisfacer una necesidad (desde las más primarias, como el hambre, hasta las más hedonísticas). Los experimentos de autoestimulación cerebral constituyen un fuerte dato a favor de la existencia de un sustrato neural de la motivación. En este paradigma se implanta a un animal un electrodo a través del cual es posible estimular eléctricamente regiones específicas del sistema nervioso central. El animal es colocado en un ambiente en el cual existe una palanca que acciona el dispositivo de estimulación, de modo que si por azar el animal la toca estimulará su propio cerebro. La autoestimulación de vastas regiones del cerebro resulta neutra, pero cuando los electrodos se ubican en el área tegmental ventral los animales aprenden a tocar el dispositivo, es decir, lo accionan repetidamente

COMENTARIO 7.5.

Aprendizaje de hábitos

Puede resultar interesante examinar algunos experimentos que aportaron pruebas sobre el rol del núcleo caudado en el aprendizaje de hábitos. La prueba más fuerte al respecto proviene de estudios que los neuropsicólogos denominan "de doble disociación", en los que se emplean dos pruebas conductuales que poseen atributos motivacionales, sensoriales y motores comparables. Uno de esos experimentos requería que las ratas aprendieran a obtener comida en un "laberinto radial con ocho ramas" (ocho pasillos idénticos conectados por un extremo con un plataforma central). La prueba 1 requiere que la rata entre una sola vez en cada rama a buscar la comida; cuando entra por segunda vez a la misma rama se computa un error. En la prueba 2 la comida se ubica sólo en cuatro de las ocho ramas, que se eligen al azar en cada sesión y se distinguen de las ramas sin comida porque están iluminadas; las visitas a ramas no iluminadas se computan como errores. La prueba 1 se resuelve recordando qué ramas fueron visitadas para seleccionar correctamente las que falta visitar, para lo cual se utiliza algún tipo de memoria espacial. La prueba 2, en cambio, requiere que la rata establezca una asociación entre contexto ambiental (rama iluminada) y respuesta conductual (visitar la rama), es decir, un hábito. Las lesiones del "distrito cognitivo" del estriado impiden el aprendizaje de la prueba 2 sin afectar al de la prueba 1. Por el contrario, las lesiones del hipocampo impiden la adquisición de la prueba 1 sin afectar a la de la prueba 2. Este experimento indica que: i) los déficit conductuales observados en los animales no pueden ser secundarios a problemas sensoriales o motores causados por las lesiones (las ratas deberían fallar por igual en las dos pruebas); ii) los fenómenos cognitivos subyacentes en la resolución de las dos pruebas son diferentes; iii) el aprendizaje de hábitos y la memoria espacial dependen de sustratos neurales diferentes.

Un experimento de igual diseño pero mayor complejidad fue realizado en seres humanos. En la pantalla de la computadora el individuo se enfrenta con cuatro naipes. Se le explica que debe aprender a pronosticar el clima: las diversas combinaciones posibles de naipes predicen *con cierta probabilidad* si va a llover o estará soleado. El individuo debe decidir si determinada combinación de naipes predice "lluvioso" o "soleado". Si acierta se le muestra una cara sonriente en la pantalla, si yerra, una cara triste. Inicialmente las personas normales sienten que están adivinando, pero su capacidad para elegir la respuesta correcta mejora a medida que se repite la prueba *aun cuando no pueden explicitar verbalmente cuales son las combinaciones de naipes que predicen un evento o el otro*. Los pacientes que se encuentran en una etapa avanzada de la enfermedad de Parkinson tienen un déficit severo para aprender esta prueba (adquisición de hábitos alterada), pero pueden relatar perfectamente las características del episodio de entrenamiento (la memoria declarativa está conservada). En cambio, los enfermos que padecen amnesia por lesión del lóbulo temporal aprenden la prueba aunque no recuerdan el episodio.

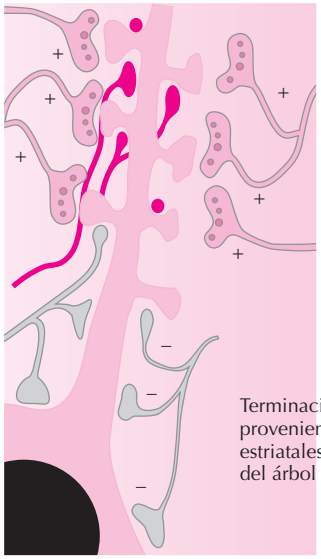


Figura 7.10. Esquema que muestra la organización sináptica de las aferencias de las neuronas estriofugales. Las fibras dopaminérgicas provenientes del mesencéfalo terminan en el cuello de las espinas dendríticas, de modo que están en una posición muy favorable para modular el efecto excitatorio de las terminaciones excitatorias corticales que llegan a la cabeza de las espinas dendríticas. Las neuronas estriofugales espinosas están conectadas entre sí a través de colaterales inhibitorias axonales.

para obtener únicamente como "recompensa" la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y la corteza prefrontal. El efecto motivacional de los impulsos eléctricos es tan potente que un animal privado de alimentos puede preferirlos a la comida. Los "reforzadores positivos naturales" como la comida y el agua para animales privados, la presencia de una hembra receptiva para un macho, o de sus crías para la hembra, también provocan liberación de dopamina en el núcleo accumbens y la corteza prefrontal. Más recientemente se ha demostrado mediante resonancia magnética nuclear funcional que cuando un ser humano gana dinero en una apuesta se produce una activación metabólica del núcleo accumbens.

El estriado influye sobre los núcleos de salida a través de conexiones monosinápticas (vía directa) y polisinápticas (vía indirecta)

La organización de las conexiones internas de los ganglios de la base se conoce en gran detalle. El estriado constituye el principal "núcleo de entrada de información" de los ganglios de la base. El 90% de las neuronas estriatales pertenece a una misma categoría. Se las conoce como ***neuronas estriofugales espinosas,*** ya que son neuronas de proyección y tienen las dendritas cubiertas de espinas (Fig. 7.10). Estas neuronas utilizan el GABA como principal neurotransmisor. Las restantes neuronas estriatales son interneuronas que utilizan una variedad de neurotransmisores. Entre ellas destacan las grandes interneuronas colinérgicas. Las fibras corticoestriatales tienen un potente efecto excitatorio sobre las neuronas estriofugales espinosas que es mediado por receptores para glutamato del tipo AMPA/KA y NMDA. La dopamina liberada por neuronas mesencefálicas (sustancia negra zona compacta, área tegmental ventral) modula fuertemente la acción de las fibras corticoestriatales sobre las neuronas estriofugales espinosas (Fig. 7.10).

Aunque constituyen núcleos anatómicamente diferentes, el segmento interno del globo pálido y la zona reticulada de la sustancia negra están funcionalmente relacionados y constituyen los "núcleos de salida de información" de los ganglios de la base. Las neuronas de los núcleos de salida son GABAérgicas y proyectan sobre núcleos talámicos específicos (ventral-lateral, ventral-anterior, ventral-medial) que tienen una fuerte influencia sobre la corteza frontal y sobre algunas estructuras del tronco encefálico (colículo superior, núcleo del pedunculopontino, formación reticular).

Desde el estriado (núcleo de entrada) la información llegaría al segmento interno del globo pálido y la zona reticulada de la sustancia negra (núcleos de salida) a través de una "vía directa" monosináptica y una "vía indirecta" polisináptica que incluye al segmento externo del globo pálido y al núcleo subtalámico (véase Fig. 7.7A). La vía directa está representada por un conjunto de neuronas espinosas estriofugales (alrededor del 50%) que posee el receptor D1 para dopamina y utiliza como cotransmisor del GABA a la sustancia P. El restante 50% de las neuronas estriofugales espinosas proyecta sobre el segmento externo del globo pálido, posee el receptor D2 para dopamina y utiliza como cotransmisor del GABA una encefalina. Las neuronas del segmento externo del globo pálido son GABAérgicas y proyectan sobre el núcleo subtalámico, cuyas neuronas glutamatérgicas excitan tónicamente a los núcleos de salida.

En términos generales se acepta que la información que transita los distritos estriatales motor, cognitivo y límbico permanece segregada a lo largo de todo el circuito. No obstante, existen 10 veces más neuronas en el estriado que en los núcleos de salida, de modo que cierto grado de convergencia e interacción lateral entre canales paralelos de procesamiento es muy probable. Se supone que las interneuronas estriatales colinérgicas, que tienen grandes árboles dendríticos y están conectadas entre sí a través de sinapsis eléctricas, también favorecen la interacción entre canales paralelos de procesamiento.

Un efecto equilibrado de las vías directa e indirecta propiciaría la adecuada selección, iniciación y secuenciación de acciones

Las neuronas de los núcleos de salida tienen una elevada frecuencia de disparo de potenciales de acción en un animal en reposo, de modo que, por ser GABAérgicas, ejercen una inhibición sostenida sobre las neuronas talamocorticales. Cuando las neuronas espinosas estriofugales de la vía directa se activan (por acción de la entrada sináptica de la corteza cerebral) se obtiene una inhibición de neuronas en los núcleos de salida y desinhibición de neuronas talamocorticales (Fig. 7.11). En cambio, cuando las aferencias corticales activan neuronas espinosas estriofugales de la vía indirecta, el efecto resultante sobre los núcleos de salida es excitación con la consecuente inhibición de neuronas talamocorticales (Fig. 7.11).

Se ha interpretado que la activación simultánea de las vías directa e indirecta por neuronas corticoestriatales contribuye al proceso de selección e iniciación de acciones motoras. En el circuito motor de los ganglios de la base la proyección del segmento interno del globo pálido se dirige principalmente al núcleo ventral-lateral del tálamo y la corteza motora suplementaria (Fig. 7.9). Cuando las neuronas estriofugales de la vía directa se activan provocan desinhibición en el núcleo ventral-lateral y activación de poblaciones específicas de neuronas en la corteza suplementaria, hecho que promovería la puesta en marcha de una acción. Por otro lado, la activación de las neuronas estriofugales de la vía indirecta provocaría excitación en el segmento interno del globo pálido e inhibición en el núcleo ventral-lateral del tálamo y la corteza motora suplementaria, desfavoreciendo la puesta en marcha de acciones (Fig. 7.11). La entrada corticoestriatal contendría información sobre el contexto ambiental y las neuronas estriatales estriofugales "habrían aprendido" a reconocer en dicha representación cortical señales que permiten predecir qué acción conductual (dentro del repertorio de todas las acciones conductuales disponibles) tiene más posibilidades de alcanzar un resultado favorable. *La convergencia de las vías directa e indirecta sobre las neuronas de los núcleos de salida aseguraría la selección de la acción mejor adaptada al contexto (propiciada por la vía directa) e impediría la iniciación de acciones conductuales desfavorables o que pueden competir con la más adecuada (rol de la vía indirecta).*

Dentro de esta hipótesis general la dopamina jugaría un rol esencial en determinar un balance apropiado entre las vías directa e indirecta. A través de un efecto excitatorio mediado por receptores D1, la dopamina favorecería la activación de neuronas estriofugales de la vía directa y, por lo tanto, la selección e iniciación de acciones. Al mismo tiempo, a través de un efecto inhibitorio mediado por receptores D2, disminuiría la respuesta de las neuronas estriofugales de la vía indirecta a la entrada cortical, hecho que también favorecería la iniciación de acciones conductuales (Fig. 7.11).

Desequilibrios entre las acciones de las vías directa e indirecta resultarían en la aparición de síndromes hipercinéticos o hipocinéticos

A principios de la década de 1980 se detectaron varios casos de parkinsonismo en jóvenes de California, hecho que llamó la atención de la comunidad médica local, ya que la enfermedad de Parkinson se presenta generalmente después de los 60 años de edad. Los jóvenes afectados tenían en común que eran adictos a los opiáceos y habían consumido una preparación que resultó estar contaminada con metil-fenil-tetrahidropiridina (MPTP). Poco después se descubrió que el MPTP es una protoxina que provoca la destrucción selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Aunque se sabe hoy que el MPTP no causa los casos esporádicos de la enfermedad de Parkinson, su descubrimiento permitió desarrollar un modelo de parkinsonismo en monos que resultó de gran utilidad para la investigación y permitió comprender algunos fenómenos importantes de la fisiología y fisiopatología de los ganglios de la base. En los monos lesionados con MPTP las neuronas del núcleo subtalámico se encuentran hiperactivas y la destrucción del núcleo subtalámico provoca una importante mejoría clínica. Cabe destacar que cuando el núcleo subtalámico resulta dañado en un ser humano previamente sano se presentan movimientos involuntarios bruscos en la mitad contralateral del cuerpo, entidad clínica conocida como *hemibalismo*. Estos hallazgos llevaron a R.L. Albin, J.B. Penney y A.B. Young a proponer un modelo para explicar cómo los síndromes hipocinéticos e hipercinéticos resultarían de cambios opuestos de actividad en el núcleo subtalámico (Fig. 7.12).

En el parkinsonismo la carencia de dopamina provocaría una disminución de actividad de las neuronas estriofugales de la vía directa (por falta de activación de receptores excitatorios D1) y un aumento de actividad de las neuronas estriofugales de la vía indirecta (por falta de activación de los receptores inhibitorios D2). Esto último determinaría una excesiva inhibición del segmento externo del globo pálido y una desinhibición del núcleo subtalámico, que entonces presenta hiperactividad neuronal. La conjunción de hiperactividad del núcleo subtalámico (excitatorio) e hipoactividad de la vía directa (GABAérgica) provocaría hiperactividad en los núcleos de salida e inhibición sostenida de circuitos talamocorticales (Fig. 7.12). Estudios de resonancia magnética nuclear funcional y tomografía de emisión de positrones indican que la corteza motora suplementaria (principal blanco de las neuronas talámicas inervadas por el globo pálido interno) está hipoactiva en pacientes que sufren Parkinson, y que la administración de fármacos que estimulan los receptores para dopamina produce una mejoría clínica que se acompaña de un aumento de actividad en la corteza motora suplementaria.

Siguiendo este modelo, la destrucción del núcleo subtalámico provocaría hipoactividad en los núcleos de salida, desinhibición de los circuitos talamocorticales, y movi-

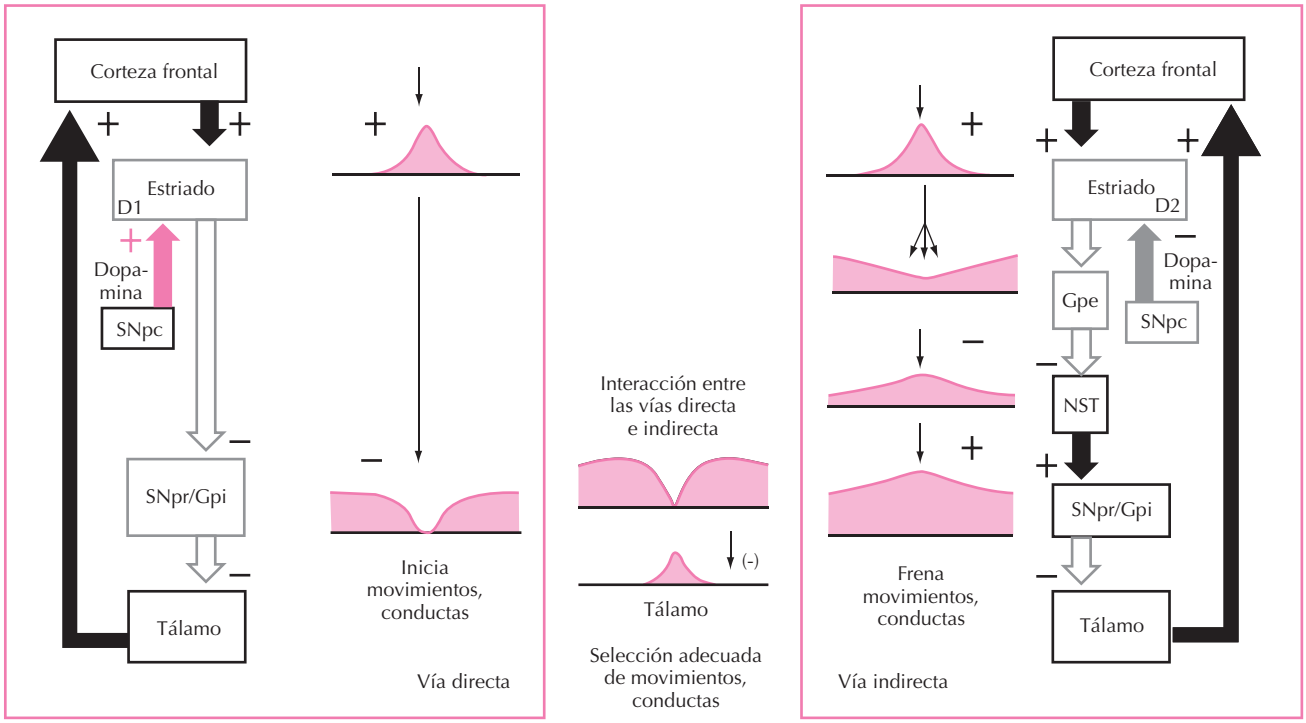


Figura 7.11. Mecanismo hipotético de selección de acciones conductuales por los ganglios de la base. Los gráficos cartesianos representan la frecuencia de disparo de potenciales de acción (eje *y*) de una población de neuronas (eje *x*) en una estructura determinada. Izquierda: Cuando la corteza cerebral excita un grupo de neuronas estriofugales de la vía directa, el resultado en los núcleos de salida es la inhibición neuronal, ya que todas las neuronas estriofugales son GABAérgicas. La inhibición de neuronas en los núcleos de salida provocaría desinhibición en el tálamo y excitación en la corteza cerebral, hechos que favorecerían la puesta en marcha de acciones. Derecha: La organización sináptica de la vía indirecta determina que, cuando la corteza cerebral activa neuronas estriofugales de la vía indirecta, en los núcleos de salida ocurre excitación. La excitación en los núcleos de salida provocaría inhibición de neuronas en el tálamo y la corteza cerebral y desfavorecería el inicio de acciones. Centro: Las vías directa e indirecta convergen sobre las neuronas de los núcleos de salida. Un efecto equilibrado de ambas vías sería esencial para la selección de acciones conductuales adaptadas al contexto ambiental (este último estaría representado en la entrada de información cortical). Los efectos de la dopamina sobre distintos receptores estriatales tendrían un rol primario en determinar el balance entre las vías directa e indirecta. La dopamina excitaría a las neuronas estriofugales de la vía directa e inhibiría a las de la vía indirecta, favoreciendo la selección e iniciación de acciones conductuales.

mientos anormales (hemibalismo). En las coreas, las neuronas estriatales más afectadas serían las que proyectan al globo pálido externo. Su degeneración resultaría en desinhibición e hiperactividad del mismo e hipoactividad del núcleo subtalámico (Fig. 7.12).

De acuerdo con el modelo de Albin, Penney y Young, *un desequilibrio entre las acciones de las vías directa e indirecta sobre las neuronas de los núcleos de salida provoca reducción de la iniciativa motora voluntaria (parkinsonismo) cuando predomina la vía indirecta, o movimientos anormales (coreas, hemibalismo) cuando predomina la vía directa.*

Aunque esta es la visión actualmente más difundida del funcionamiento normal y anormal del circuito de los ganglios de la base, existen datos anatómicos, neuroquímicos y fisiológicos que no resultan fáciles de acomodar dentro de este modelo general. A modo de ejemplo, los datos relativos a la segregación de receptores D1 y D2 en distintos grupos de neuronas estriofugales, un aspecto cardinal del modelo, ya que sustenta la presunción de que la dopamina tiene efectos opuestos sobre las vías directa e indirecta, es controvertida. Además, está demostrado que existe una fuerte proyección de la corteza cerebral sobre el núcleo subtalámico, y que el segmento externo del globo pálido tiene conexiones recíprocas con el estriado y el núcleo subtalámico y proyecta de manera monosináptica sobre los núcleos de salida. De hecho, se han propuesto modelos alternativos de funcionamiento de los ganglios de la base que proponen la existencia de dos núcleos de entrada, el estriado y el núcleo subtalámico, y conciben al segmento externo del globo pálido como una estación central reguladora del flujo de información entre distintas estructuras (Fig. 7.7B). A pesar de sus limitaciones, el modelo de Albin, Penney y Young ganó popularidad por su capacidad para predecir que las acciones orientadas a modificar la actividad neuronal del núcleo subtalámico revertirían los signos clínicos de la enfermedad de Parkinson, hecho que hoy se aprovecha como medida terapéutica en pacientes con mala respuesta a agonistas de receptores para dopamina.

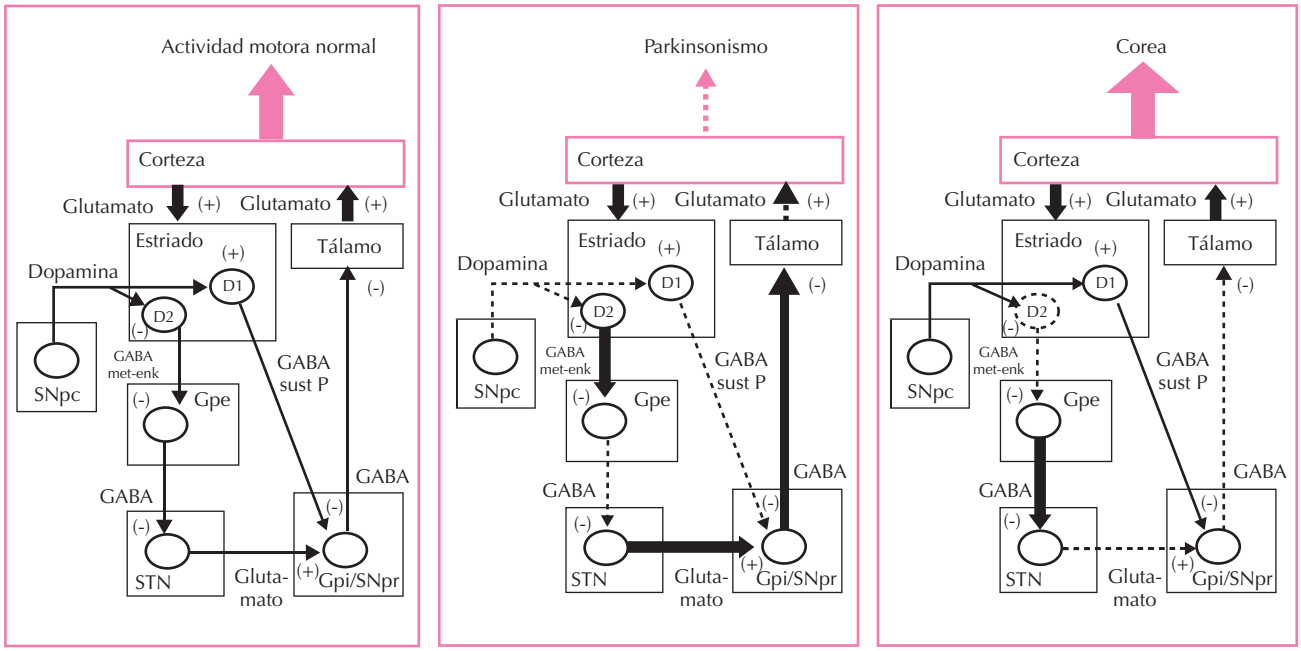


Figura 7.12. Los síndromes hipocinéticos e hipercinéticos se asociarían a desequilibrios opuestos en la actividad de las vías directa e indirecta de los ganglios de la base. En la situación normal (izquierda) las acciones de ambas vías sobre los núcleos de salida se encuentran equilibradas. En el parkinsonismo (centro), la combinación de una vía directa hipoactiva (flecha de puntos) y una vía indirecta hiperactiva (flechas engrosadas) provoca inhibición sostenida de los circuitos talamocorticales. La destrucción de las neuronas estriofugales que inervan el segmento externo del globo pálido sería responsable de la hipoactividad del núcleo subtalámico y los núcleos de salida en las coreas (derecha).

Las neuronas dopaminérgicas señalan la llegada de una recompensa y de acontecimientos ambientales que predicen que una acción determinada dará lugar a la obtención de una recompensa

Como mencionamos más arriba, los ganglios de la base propiciarían la adquisición de patrones conductuales más o menos complejos que se ejecutan "en bloque" (hábitos) cuando el contexto ambiental es apropiado. Para cumplir este rol los ganglios de la base deberían ser capaces de aprender a reconocer qué conductas están mejor adaptadas a determinados contextos ambientales y motivacionales. Una conducta bien adaptada al contexto redundará en algún beneficio para el individuo. De ser ciertas estas premisas, deberíamos esperar que "el beneficio" se encuentre representado en la actividad de neuronas de los ganglios de la base y funcione como guía del proceso de asociación entre conducta y contexto.

Cuando se estudia la actividad de neuronas dopaminérgicas en monos despiertos, se observa que disparan potenciales de acción cada vez que se presenta un estímulo sensorial novedoso. Los estímulos novedosos despiertan conductas exploratorias que podrán tener un resultado neutro (ningún beneficio) o eventualmente redundarán en la obtención de una recompensa. Supongamos que el mono está frente al monitor de una computadora en el que se presentan formas de diversos colores, una de las cuales (el círculo rojo, por ejemplo) indica que si el animal toca la barra espaciadora recibirá unas gotas de jugo de naranja a través de un tubo que tiene colocado en la boca. Al iniciar la sesión de entrenamiento las neuronas dopaminérgicas responden a todos los estímulos sensoriales por igual, y si azarosamente el mono realiza la conducta adecuada después de la aparición del círculo rojo, las neuronas dopaminérgicas responderán fuertemente al jugo de naranja depositado en la boca. La respuesta de las neuronas dopaminérgicas a los estímulos sensoriales que carecen de consecuencias para el animal se extinguen. En cambio, las neuronas dopaminérgicas responderán cada vez con más intensidad al círculo rojo. En este paradigma experimental los cambios de actividad en las neuronas dopaminérgicas se correlacionan con los cambios que ocurren en la conducta del animal, que deja de explorar el ambiente cuando se presentan los estímulos que carecen de significado para esperar atentamente la aparición del círculo rojo, al que responderán con el movimiento apropiado para recibir la recompensa. Las neuronas dopaminérgicas también responden a recompensas que se presentan de manera inesperada y a cualquier estímulo sensorial novedoso.

Se supone que la dopamina "entrena" a las neuronas estriatales para que establezcan la asociación entre contexto y conducta. La información relativa al contexto ambiental estaría representada en la entrada sináptica de la corteza

cerebral. Es bien sabido que las sinapsis glutamatérgicas corticoestriatales pueden sufrir cambios plásticos de larga duración, como la potenciación y depresión de largo plazo, y que la plasticidad de las sinapsis corticoestriatales es dependiente de la dopamina. La liberación de dopamina determinaría que aquellas sinapsis corticoestriatales que indujeron una conducta efectiva resulten reforzadas, de modo que la próxima vez que se presente el mismo contexto (patrón de actividad neural en la entrada corticoestriatal) esa conducta tendrá más probabilidades de repetirse que el resto de las conductas disponibles en el repertorio del animal.

BIBLIOGRAFÍA

Albin RL, Penney JB, Young AB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neuroscience* 1989; 12:366-375.

Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia – thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions. *Progress in Brain Research* 1990; 85:119-146.

Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD. Synaptic organization of the basal ganglia. *J Anat* 2000; 196:527-542.

Chevalier G, Deniau JM. Disinhibition as a basic process in the expression of basal ganglia functions. *Trends in Neuroscience* 1990; 13:277-280.

Fiez JA. Cerebellar contributions to cognition. *Neuron* 1996; 16:13-15.

Graybiel AM, Rauch SL.Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron* 2000; 28:343-347.

Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiological Reviews* 2000; 80:953-978.

Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takinos R, Putz B, Yoshioka T, Kawato M. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 2000; 403:192-195.

Ito M. Cerebellar long-term depression. *Physiological Reviews* 2001; 81:1143-1195.

Kim JJ, Thompson RF. Cerebellar circuits and synaptic mechanisms involved in classical eyeblink conditioning. *Trends in Neuroscience* 1997; 20:177-181.

Llinás RR, Walton KD. Cerebellum. En: Shepherd GM. *The Synaptic Organization of the Brain*, 4ª edición. Oxford University Press, 1997; 7: 255-288.

Medina JF, Nores WL, Ohyama T, Mauk MD. Mechanisms of cerebellar learning suggested by eyelid conditioning. *Current Opinion in Neurobiology* 2000; 10:717-724.

Murer MG, Tseng KY, Kasanetz F, Belluscio M, Riquelme LA. Brain oscillations, medium spiny neurons and dopamine. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2002; 22:611-632.

Schultz W. Multiple reward signals in the brain. *Nature reviews neuroscience* 2000; 1:199-207.

Snyder L. Coordinate transformations for eye and arm movements in the brain. *Current opinion in Neurobiology* 2000; 10:747-754.

Stein JF, Glickstein M. Role of the cerebellum in visual guidance of movement. *Physiological Reviews* 1992; 72:967-1017

Thach WT, Goodkin HP, Keating JG. The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annual Review of Neuroscience* 1992; 15:403-442.

Capítulo 8

Sistema nervioso autónomo

Esperanza García Martínez

- Introducción
- Organización anatómica del sistema nervioso autónomo
- Funciones de los sistemas simpático, parasimpático y entérico
- Neurotransmisores y neuropéptidos en el sistema nervioso autónomo
- Regulación central de la función autónoma
- Alteraciones funcionales del sistema nervioso autónomo
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Las funciones cognitivas, los cambios conductuales y la actividad motora que se originan en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos son posibles en tanto exista un equilibrio en el medio interno, que permita al organismo responder a las demandas funcionales impuestas por variaciones en las condiciones externas e internas. Tanto a nivel celular como tisular ocurren ajustes a corto plazo en el equilibrio osmótico, la temperatura corporal y el metabolismo, además del control funcional a largo plazo, como es el ajuste del período sueño-vigilia y el mantenimiento de los mecanismos de defensa.

El cerebro ejerce el control de estas funciones a través de dos sistemas eferentes: el neural (sistema nervioso autónomo) y el hormonal (sistema neuroendocrino). Las señales aferentes que desencadenan las respuestas mediadas por estos sistemas de control pueden ser de índole humoral, hormonal o neural.

El sistema nervioso autónomo (SNA) está constituido por circuitos neuronales que regulan la función de órganos periféricos como el corazón, el pulmón, el sistema vascular y el tracto gastrointestinal. Como sistema visceromotor eferente, coordina las respuestas adaptativas que permiten mantener el equilibrio del medio interno; su función principal es el mantenimiento de la homeostasis y, como su nombre indica, no está sujeto al control voluntario. La importancia funcional del SNA se pone de relieve durante el envejecimiento, cuyos cambios alteran el control de los órganos periféricos, o en condiciones patológicas como resultado de una lesión de las neuronas periféricas durante un traumatismo o por una enfermedad metabólica como la neuropatía diabética.

A nivel periférico, el SNA consta de tres divisiones: el sistema nervioso simpático (SNS), el sistema nervioso parasimpático (SNP) y el sistema nervioso entérico (SNE). El SNS y el SNP se distinguen por su organización anatómica; las vías eferentes del SNA pueden separarse en una división craneosacra correspondiente al sistema parasimpático, y una división toracolumbar, correspondiente al sistema simpático (Fig. 8.1). El SNE es una red difusa de neuronas sensoriales, interneuronas y neuronas motoras, localizada en la pared del tracto gastrointestinal; este sistema controla el peristaltismo, la secreción de agua y electrolitos, así como los cambios locales del flujo sanguíneo durante el tránsito de los alimentos en el intestino.

La mayoría de los órganos internos son inervados tanto por el sistema simpático como por el parasimpático; durante décadas se ha conservado la idea de un antagonismo entre ambos componentes del SNA. Sin embargo, actualmente se reconoce que la acción recíproca puede resultar en un efecto sinérgico, dependiendo de las condiciones fisiológicas.

ORGANIZACIÓN ANATÓMICA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Tanto en el sistema simpático como en el parasimpático existen dos poblaciones neuronales que establecen contacto sináptico en serie; los somas de las neuronas postsinápticas (neuronas posganglionares) se agrupan en ganglios autónomos, y sus axones amielínicos se proyectan hacia los órganos diana. Los somas de las neuronas eferentes preganglionares se localizan en la médula espinal y en el tronco del encéfalo, y sus axones viajan desde el sistema nervioso central hacia los ganglios; los axones de esta población neuronal pueden ser mielínicos (con una velocidad de conducción de 1-15 m/s) o amielínicos (0.1 a 1 m/s). Los somas preganglionares mantienen una distribución topográfica que genera distintas columnas funcionales. Durante el desarrollo, las neuronas migran desde el canal central en dirección dorsolateral; algunas células quedan en el cordón dorsolateral del cuerno lateral, mientras que otras forman bandas que cruzan la línea media, generando una disposición semejante a una escalera. Las neuronas del sistema toracolumbar reciben información de las interneuronas del cuerno dorsal de la zona intermedia, así como proyecciones directas desde el hipotálamo. Los axones preganglionares se proyectan ipsilateralmente desde la médula espinal a través de la raíz ventral y los nervios espinales. Las neuronas de los segmentos torácicos superiores se proyectan rostralmente e inervan distintas áreas de la cabeza, mientras que muchas neuronas lumbares viajan caudalmente para regular la parte inferior del tronco y las extremidades superiores. Algunos axones preganglionares viajan en los nervios esplácnicos y hacen contacto sináptico en los ganglios prevertebrales (celíaco, mesentérico superior y mesentérico inferior) que controlan las vísceras en la región pélvica y abdominal (Fig. 8.1). Los ganglios paravertebrales están interconectados, formando una cadena a cada lado de la columna vertebral, desde la base del cráneo hasta el sacro. Las células de los ganglios paravertebrales se proyectan hacia todo el cuerpo, inervando vasos sanguíneos, músculos pilomotores y glándulas sudoríparas. Generalmente hay un par de ganglios por segmento, excepto por el ganglio cervical superior (GCS) en el extremo rostral del tronco simpático cervical, y el ganglio estrellado localizado en el extremo rostral de la cadena simpática torácica. Las neuronas posganglionares del ganglio estrellado proyectan varias ramas hacia el corazón y los pulmones, además de la inervación del cuello y extremidades superiores a través de los nervios espinales C4-C8.

Por otra parte, los cuerpos neuronales de las neuronas preganglionares del sistema parasimpático se encuentran en los segmentos espinales de la región sacra (S2-S4), y en el tronco del encéfalo, de donde emergen las fibras a lo largo de los nervios craneales. A través del nervio motor ocular común (III) estas fibras se dirigen hacia los músculos y glándulas nasales y palatinas; a través del nervio facial (VII) viajan hasta las glándulas lacrimales, vía nervio glosofaríngeo (IX) se proyectan hacia las glándulas salivales y, finalmente, en el nervio vago (X) hacia las vísceras torácicas y abdominales (Fig. 8.1). En la región sacra las neuronas preganglionares se agrupan en la zona intermedia y alrededor de la porción lateral del cuerno ventral, y proyectan sus axones por medio de los nervios esplácnicos

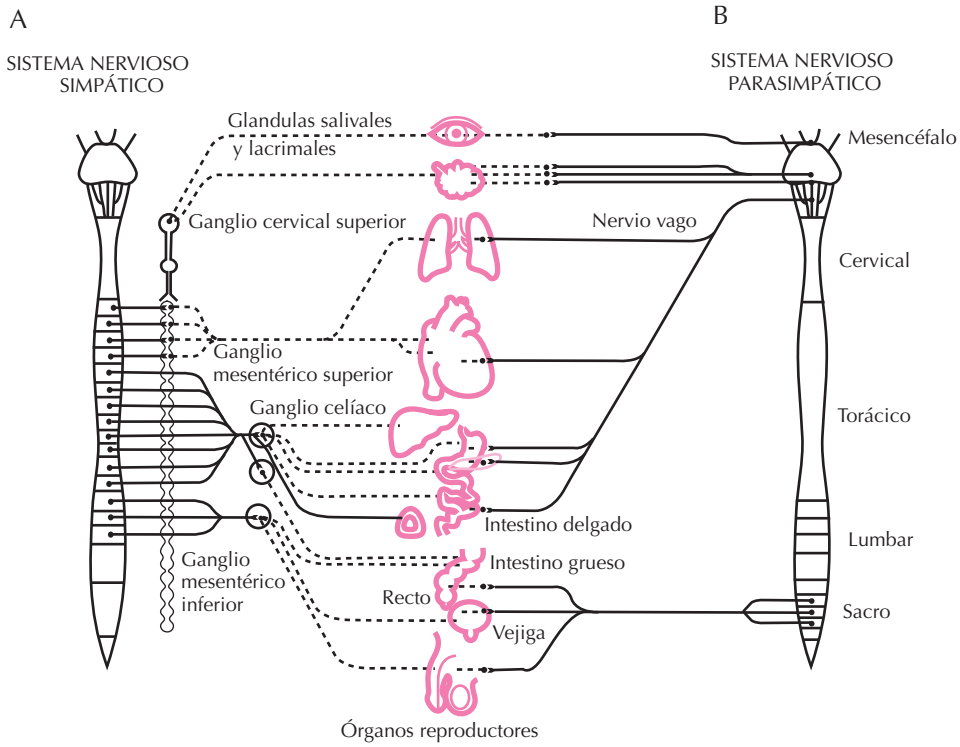


Figura 8.1. Esquema de la organización anatómica de las divisiones del sistema nervioso autónomo. Los axones de las neuronas simpáticas preganglionares salen de la médula espinal por la raíz ventral y se proyectan en los nervios espinales hacia las cadenas ganglionares situadas a cada lado de la médula espinal. El soma de las fibras somáticas eferentes se localiza en el tronco del encéfalo y en la médula espinal; los axones son fibras mielinizadas que se proyectan hasta los ganglios autónomos. Los somas de las neuronas posganglionares se encuentran en los ganglios autónomos, y carecen de mielina. Los cuerpos celulares de las neuronas simpáticas ocupan la columna intermediolateral de la médula espinal (A), entre el primer segmento torácico (T1) y el segundo segmento lumbar (L2). Las fibras nerviosas siguen un trayecto desde la médula espinal hacia las cadenas ganglionares (entre 21 y 22 ganglios) que se extienden desde la segunda vértebra cervical hasta el cóccix. Las neuronas preganglionares parasimpáticas están localizadas en el tronco del encéfalo y en los segmentos S2-S4 de la médula espinal (B). En la parte central se muestran los órganos diana del sistema nervioso autónomo.

pélvicos y de las raíces ventrales. A diferencia del sistema simpático, las neuronas preganglionares parasimpáticas proyectan sus axones directamente hasta sus órganos diana, donde las neuronas posganglionares forman plexos de pequeños ganglios interconectados que se localizan en la proximidad, o incluso en la pared misma de los órganos efectores (corazón, páncreas, vesícula biliar y órganos pélvicos). En la cabeza existen ganglios parasimpáticos, como son el ganglio ciliar, el ganglio pterigopalatino, el ganglio submandibular y el ganglio ótico; algunas neuronas preganglionares que proyectan hacia el tracto gastrointestinal establecen sinapsis con las neuronas del sistema nervioso entérico.

El sistema somático, que controla la función del músculo esquelético, se distingue del SNA por su organización anatómica, ya que en el primero las neuronas motoras efectoras se proyectan directamente hacia el músculo (Fig. 8.2A), mientras que en el SNA las neuronas efectoras se localizan en ganglios, donde reciben las proyecciones de neuronas preganglionares (Fig. 8.2B).

El sistema nervioso entérico se extiende desde el esófago hasta el recto. La red neuronal forma dos plexos principales: el plexo mientérico (o plexo de Auerbach), localizado entre la capa muscular circular y la capa muscular longitudinal, y el plexo de Meissner, localizado en la capa submucosa (Fig. 8.3A). Algunos estímulos en la superficie luminal del intestino (hiperosmolaridad o productos bacterianos) provocan una respuesta local, previa a la activación del SNE, o de los nervios aferentes extrínsecos. Este tipo de respuestas se produce en las células enteroendocrinas de la mucosa, que liberan colecistoquinina (CCK), secretina, somatostatina, serotonina y factor liberador de corticotropina. Estos mediadores activan neuronas aferentes primarias intrínsecas y neuronas extrínsecas (aferentes espinales y vagales), desencadenando así reflejos peristálticos o de secreción. Las células enterocromafines liberan serotonina, que activa receptores en las aferentes del SNE. La activación de los plexos mientérico y submucoso provoca la liberación de transmisores y neuromoduladores que regulan la secreción en las células epiteliales.

Las aferentes viscerales del SNA provienen de receptores sensoriales localizados en los órganos internos; la mayoría de ellos responde a la distensión o contracción de la pared visceral y codifica información acerca de la pre-

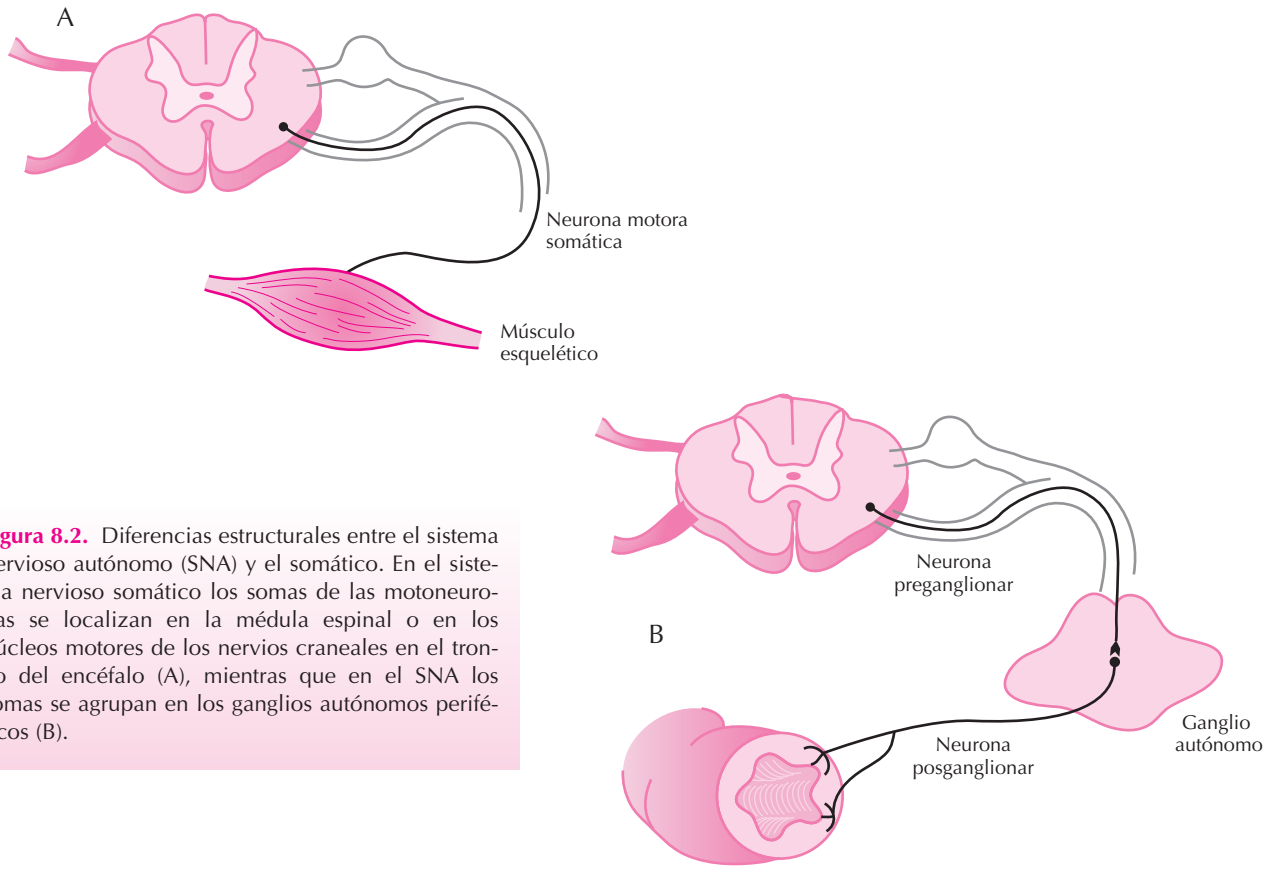


Figura 8.2. Diferencias estructurales entre el sistema nervioso autónomo (SNA) y el somático. En el sistema nervioso somático los somas de las motoneuronas se localizan en la médula espinal o en los núcleos motores de los nervios craneales en el tronco del encéfalo (A), mientras que en el SNA los somas se agrupan en los ganglios autónomos periféricos (B).

sión intraluminal (como es el caso de la vejiga urinaria) o del volumen intraluminal (como ocurre con los pulmones). También existen fibras quimiorreceptoras situadas en el hígado, los cuerpos carotídeos y la mucosa intestinal. Aproximadamente el 85% de los axones del nervio vago son aferentes, y viajan hacia el núcleo del tracto solitario en el tronco del encéfalo, y hacia la región sacra de la médula espinal. Las señales de dolor visceral son transmitidas principalmente por las aferentes de la región pélvica.

Los circuitos neuronales de las aferencias viscerales del SNA se organizan en circuitos reflejos que median las respuestas adaptativas de las vísceras (p. ej., la vasoconstricción), o bien en circuitos que incluyen proyecciones ascendentes hacia el encéfalo, lo que permite la integración de respuestas complejas como el control de la ingesta.

FUNCIONES DE LOS SISTEMAS SIMPÁTICO, PARASIMPÁTICO Y ENTÉRICO

El SNA controla la respuesta del organismo ante diferentes estímulos sensoriales o somatosensoriales a través de diversos reflejos viscerales y oculares. La integración de dichas respuestas en forma de patrones conductuales se logra gracias a la regulación central del SNA, que se integra a nivel del hipotálamo, la amígdala y la corteza cerebral. A continuación se mencionan algunos ejemplos de la participación del SNA en el mantenimiento de la homeostasis:

Termorregulación. La temperatura corporal está sujeta a un mecanismo de regulación sumamente preciso que consta de tres elementos: un sistema detector, un centro de integración y un sistema efector. Es importante señalar que la temperatura no es idéntica en las distintas regiones del cuerpo humano, y que puede variar no sólo dependiendo del ritmo circadiano, sino también del estado emocional, de la nutrición y del ejercicio físico que desempeña cada persona. Por tanto, el sistema termorregulador actúa en forma dinámica aun en condiciones basales. La temperatura del medio ambiente es percibida a través de receptores cutáneos que proporcionan información necesaria para iniciar mecanismos compensatorios que evitan fluctuaciones excesivas de la temperatura corporal. Así, cuando la temperatura corporal aumenta, se activa la respuesta de sudoración, mientras que ante el frío la vasoconstricción reduce el flujo sanguíneo cutáneo y se aumenta la retención de calor gracias a la piloerección. Las fibras aferentes que inervan a los termorreceptores periféricos ingresan a la región dorsal de la médula espinal, donde conectan con neuronas de la zona marginal, y ascienden por el tracto espinotalámico hasta el tálamo. Por su parte, las vías eferentes que parten del área preóptica establecen relevo sináptico en el hipotálamo, y posteriormente en la médula oblongada (bulbo),

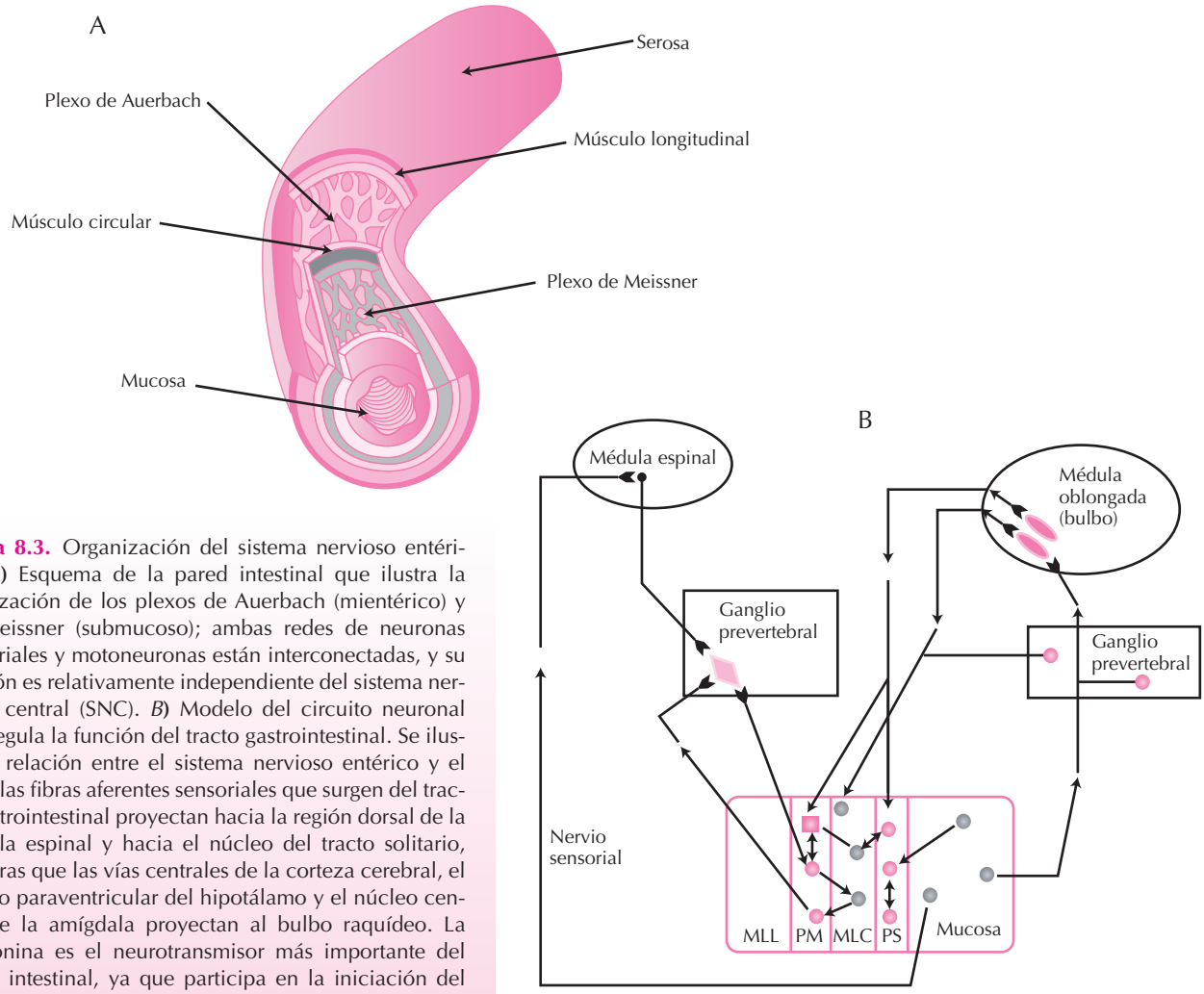


Figura 8.3. Organización del sistema nervioso entérico. *A*) Esquema de la pared intestinal que ilustra la localización de los plexos de Auerbach (mientérico) y de Meissner (submucoso); ambas redes de neuronas sensoriales y motoneuronas están interconectadas, y su función es relativamente independiente del sistema nervioso central (SNC). *B*) Modelo del circuito neuronal que regula la función del tracto gastrointestinal. Se ilustra la relación entre el sistema nervioso entérico y el SNC; las fibras aferentes sensoriales que surgen del tracto gastrointestinal proyectan hacia la región dorsal de la médula espinal y hacia el núcleo del tracto solitario, mientras que las vías centrales de la corteza cerebral, el núcleo paraventricular del hipotálamo y el núcleo central de la amígdala proyectan al bulbo raquídeo. La serotonina es el neurotransmisor más importante del tracto intestinal, ya que participa en la iniciación del reflejo peristáltico, la secreción, o incluso el vómito y la sensación de náusea. MLC, músculo liso circular; MLL, músculo liso longitudinal; PM, plexo mientérico; PS, plexo submucoso.

desde la cual divergen las diferentes vías efectoras del sistema termorregulador rumbo a la médula espinal; desde la columna intermediolateral surgen las neuronas posganglionares asociadas a la vasoconstricción cutánea, así como las fibras que controlan el metabolismo del tejido adiposo, directamente asociado a la termogénesis.

Integración funcional del tracto urogenital. Las fibras aferentes que inervan el tracto urinario inferior y activan la micción provienen del nervio pélvico en la región sacra de la médula espinal; proporcionan información sobre la distensión pasiva y la contracción activa de la vejiga. El almacenamiento y la eliminación periódica de orina son controlados por el SNA a través de los nervios periféricos parasimpáticos de la región sacra y de los nervios simpáticos toracolumbares, además del componente somático del nervio pudendo. Este circuito neuronal lleva a cabo el control reflejo de la micción. Las propiedades intrínsecas del músculo liso y la reducción de la actividad parasimpática eferente permiten la acomodación pasiva de la vejiga cuando hay un aumento en el volumen de orina; esta fase de almacenamiento puede terminar voluntaria o involuntariamente (por reflejo). Cuando el volumen rebasa el umbral, el vaciamiento se produce debido al aumento en la actividad de los mecanorreceptores de la pared de la vejiga, lo que a su vez activa las fibras parasimpáticas e inhibe las vías simpática y somática. Esto conduce a la fase de expulsión asociada con la relajación del esfínter de la uretra y la contracción de la vejiga. Al iniciarse la micción, el aumento de la actividad en las vías aferentes se transmite al tronco del encéfalo a través de las neuronas del tracto espinal; el circuito neuronal del SNC suprime el reflejo autónomo que favorece la continencia y por tanto se facilita el vaciamiento de la vejiga.

Control autónomo del sistema cardiovascular. El control autónomo del sistema cardiovascular permite el ajuste de la función cardíaca y de los vasos sanguíneos en

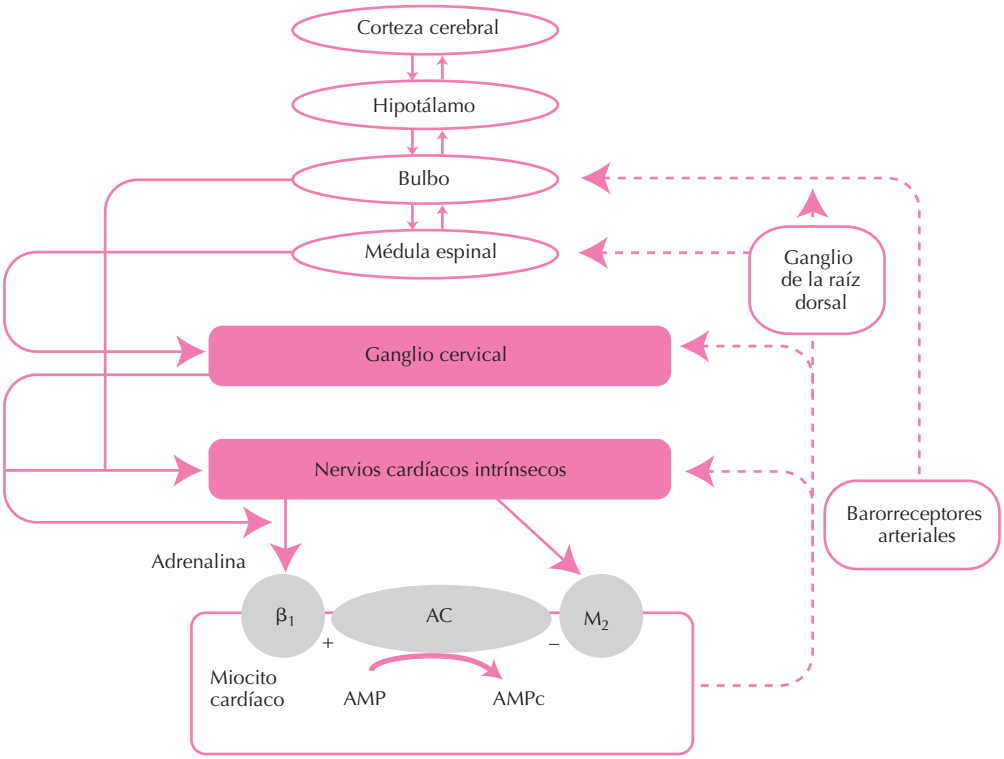


Figura 8.4. Control neural de la actividad eléctrica de las células cardíacas. Las aferentes de los barorreceptores y de las terminales nerviosas del miocardio confluyen en el ganglio de la raíz dorsal y en el bulbo raquídeo, desde donde surgen vías recíprocas hacia el hipotálamo y la corteza cerebral. Los neurotransmisores liberados de las fibras posganglionares simpáticas incrementan la excitabilidad del nódulo sinoauricular y de las células del miocardio, gracias a la activación de receptores adrenérgicos tipo b1. Por su parte, el aumento de la actividad parasimpática resulta en la liberación de acetilcolina y la activación de receptores colinérgicos M2.

condiciones tan distintas como el sueño o el ejercicio. Cada componente del sistema cardiovascular puede responder independientemente a estímulos hormonales o neurales y, por lo tanto, la regulación del gasto cardíaco se logra gracias a la integración de elementos sensoriales, la coordinación a nivel central y los efectores del SNA (Fig. 8.4).

Los somas de las neuronas preganglionares se localizan principalmente en tres ganglios: los ganglios cervicales superior y medio, y el ganglio estrellado. Las fibras simpáticas posganglionares viajan en un plexo mixto con las fibras preganglionares parasimpáticas. Los axones simpáticos eferentes inervan los nódulos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV), el sistema de conducción y las fibras del miocardio.

Los cuerpos celulares de las neuronas vagales preganglionares que inervan los ganglios cardíacos se localizan en la región ventrolateral del bulbo, y las fibras vagales eferentes confluyen en el plexo intramural cardíaco (Fig. 8.4). La actividad basal de las neuronas simpáticas posganglionares depende de la información de los barorreceptores y de los ritmos intrínsecos generados en el SNC; el sistema nervioso simpático es el principal mediador de la respuesta inotrópica ventricular frente al estrés. La actividad refleja de las fibras simpáticas aferentes da lugar a la liberación de noradrenalina (NA), neuropéptido Y (NPY) y ATP. La noradrenalina es responsable del efecto inotrópico positivo (mediado por los receptores adrenérgicos tipo β_1) y del efecto cronotrópico positivo (que involucra tanto a receptores adrenérgicos β_1 como β_2), así como de la vasoconstricción coronaria (gracias a la activación de receptores α_1). Por su parte, el NPY que se colibera con la NA durante la estimulación simpática tiene acciones moduladoras a nivel presináptico; su acción biológica, además del efecto vagal producido por la inhibición de la liberación de ACh, incluye la reducción de la conducción AV y de la contractilidad auricular.

En condiciones de reposo, la actividad de las neuronas parasimpáticas cardíacas está sincronizada con el ciclo cardíaco gracias a la entrada excitatoria procedente de los barorreceptores periféricos. La activación del nervio vago resulta en la liberación de ACh y del péptido intestinal vasoactivo (VIP); el resultado principal de la activación parasimpática es el efecto inotrópico negativo mediado por receptores colinérgicos de tipo muscarínico. A nivel intracelular, la activación muscarínica disminuye la concentración intracelular de AMPc (lo cual inhibe las corrientes de calcio I_{Ca}) e induce una hiperpolarización de la membrana (asociada a la activación de canales de potasio, $I_{K,ACh}$),

provocando finalmente la prolongación del intervalo de tiempo necesario para alcanzar el umbral de disparo del potencial de acción cardíaco (bradicardia).

NEUROTRANSMISORES Y NEUROPÉPTIDOS EN EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Los principios fundamentales de la neurotransmisión química fueron establecidos precisamente en el SNA; los mediadores convencionales de la actividad autónoma son la acetilcolina (ACh) y la noradrenalina (NA). A nivel ganglionar, tanto el componente simpático como el parasimpático establecen sinapsis colinérgicas entre las neuronas procedentes del SNC y las neuronas eferentes posganglionares; la neurotransmisión está mediada por receptores nicotínicos para acetilcolina (ACh). En el sistema parasimpático, la ACh activa receptores muscarínicos (mACh) a nivel posganglionar, mientras que en el sistema simpático la noradrenalina (NA) también participa como neurotransmisor posganglionar (Fig. 8.5).

Recientemente se ha visto que, además de los neurotransmisores clásicos, las fibras autónomas sintetizan, almacenan y secretan neuropéptidos, monoaminas y nucleótidos que actúan como neuromoduladores y cotransmisores; más aún, múltiples sustancias neuroactivas coexisten en una misma terminal nerviosa. A principios de la década de 1970 se obtuvieron las primeras pruebas de que la neurotransmisión no adrenérgica-no colinérgica (NANC) en el SNA está mediada por el nucleótido ATP. Además de la transmisión purinérgica, existen cotransmisores y neuromoduladores que participan en la señalización en el SNA, como el neuropéptido Y (NPY), la angiotensina II, la encefalina, la somatostatina, el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y la dopamina.

La cotransmisión y la neuromodulación son mecanismos que contribuyen a la integración sináptica en el sistema nervioso autónomo; representan códigos neuroquímicos que confieren dinamismo a la transmisión mediante la regulación de la liberación de neurotransmisores y la modulación del curso temporal de su acción. Por ejemplo, el ATP y el neuropéptido Y (NPY) son cotransmisores de la noradrenalina en las fibras simpáticas que inervan los sistemas visceral y cardiovascular, mientras que el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) es un cotransmisor en los nervios parasimpáticos colinérgicos.

La unión neuromuscular efectora del sistema autónomo posee características particulares que la distinguen de las sinapsis centrales y de la inervación del músculo esquelético; aunque sólo una fracción de células del músculo visceral está inervada directamente, la respuesta se ejecuta por una unidad funcional formada por un grupo de células acopladas eléctricamente. Además, no existe una zona postsináptica especializada, sino que los axones posganglionares presentan dilataciones en forma de rosario a intervalos de 5-10 micrómetros; cuando un impulso nervioso se propaga a lo largo del axón, algunas de estas varicosidades liberan neurotransmisores y neuromoduladores almacenados en las vesículas.

El neurotransmisor liberado de las terminales nerviosas se une a receptores específicos localizados en la membrana de las células efectoras; éstos, al ser activados desencadenan una señal química que media la respuesta celular. En las neuronas simpáticas, la síntesis de NA está catalizada por tres enzimas: la hidroxilasa de tirosina (TH), la descarboxilasa de levodopa, y la dopamina β-hidroxilasa (DBH). La NA se almacena en las terminales simpáticas junto con cotransmisores y con la DBH, de modo que en las vesículas sinápticas ocurre la etapa final de biosíntesis. Los efectos de la NA dependen del subtipo de receptor adrenérgico de la célula diana. Por otra parte, los precursores de la ACh en las fibras colinérgicas del SNA son la acetilcoenzima A y la colina; la biosíntesis se lleva a cabo en el citoplasma neuronal, y la ACh se transporta al interior de vesículas de almacenamiento, de donde se libera por un

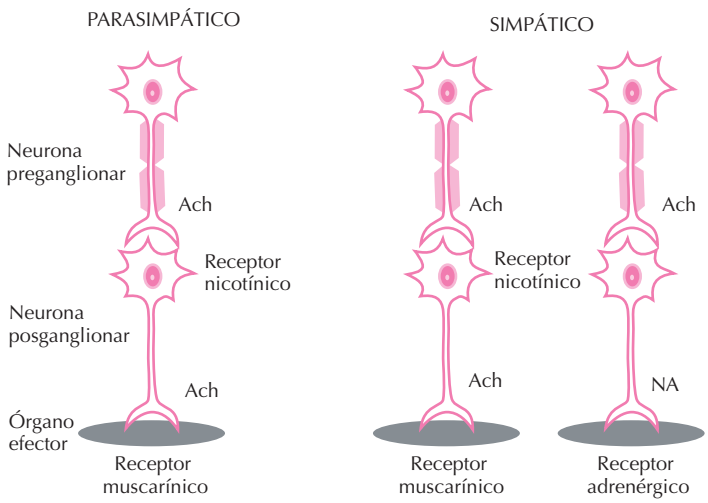


Figura 8.5. Todas las neuronas preganglionares del sistema simpático y del parasimpático liberan acetilcolina (Ach); aunque la transmisión está mediada por receptores nicotínicos, la estimulación repetitiva de los axones preganglionares puede activar además receptores muscarínicos extrasinápticos. La mayoría de las neuronas posganglionares parasimpáticas son colinérgicas, mientras que los axones posganglionares del sistema simpático también liberan noradrenalina.

mecanismo de exocitosis dependiente de calcio. Una vez en el espacio extrasináptico, la ACh es hidrolizada por la acetilcolinesterasa (AChE), lo que regula la duración de su efecto. En las fibras del SNA se han identificado dos tipos de receptor colinérgico: los receptores nicotínicos (localizados principalmente en los ganglios), que pertenecen a la familia de receptores ionotrópicos, y los receptores muscarínicos (que se localizan en los tejidos efectores del sistema autónomo y el músculo liso), que son receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G. Los tres subtipos de receptor muscarínico que se han identificado farmacológicamente en el SNA son los receptores M1 y M3, cuyo mecanismo de transducción involucra la estimulación de la fosfolipasa C y el aumento en la concentración intracelular de inositol trifosfato (IP3), y los receptores M2, cuya activación inhibe a la adenilato-ciclasa, reduciendo los niveles citoplásmicos de AMPc.

En el SNA el óxido nítrico se considera actualmente un neurotransmisor, a pesar de que no se almacena en vesículas sinápticas y su acción no se inicia por la interacción con receptores de membrana, sino que difunde libremente a través de ellas para activar directamente una enzima citosoluble: la guanilato ciclasa, enzima que cataliza la conversión de GTP en GMPc. Una variedad de neuronas autónomas expresa de forma constitutiva la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS), cuya actividad aumenta cuando hay una entrada de calcio en las terminales nerviosas, y actualmente se ha documentado la liberación de óxido nítrico por los nervios inhibitorios del sistema entérico.

En los distintos componentes del SNA se han identificado combinaciones particulares de neurotransmisores y neuromoduladores, por lo que se dice que existen códigos neuroquímicos. Por ejemplo, en los nervios simpáticos posganglionares las neuronas contienen NA, ATP y NPY que son cosecretados en proporciones variables dependiendo del tejido. Por otra parte, la combinación ACh, VIP, ATP y NO se encuentra frecuentemente en las fibras parasimpáticas.

Las neuronas de los nervios entéricos sintetizan numerosos neuropéptidos que actúan como neurotransmisores, tales como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la somatostatina, el péptido liberador de gastrina (GRP), la bombesina y la sustancia P. Otros neuropéptidos gastrointestinales, como el neuropéptido Y, la colecistoquinina, la neuromedina, la neurotensina y la galanina, se almacenan en vesículas de secreción en las terminales sensoriales no mielinizadas, en macrófagos y en linfocitos.

REGULACIÓN CENTRAL DE LA FUNCIÓN AUTÓNOMA

Tradicionalmente, el sistema nervioso simpático se considera un sistema destinado a incrementar la función visceral y la disponibilidad de sustratos metabólicos con la finalidad de responder ante situaciones de emergencia, mientras que la activación parasimpática estaría destinada a la recuperación. Esta idea se ha modificado para dar paso a la concepción de una red autónoma central que permite el control selectivo de la actividad simpática, dando origen a diferentes patrones eferentes en tejidos específicos.

El cerebro recibe información acerca del estado de los órganos internos mediante aferentes del sistema parasimpático (vía los nervios craneales) que transmiten información de los receptores sensoriales, y mediante el sistema aferente simpático (vía los nervios espinales), que transmite principalmente información de sensaciones térmicas y de dolor. La generación de patrones diferenciales de respuestas autónomas coordinadas, en respuesta a la activación de dichas aferentes, ocurre gracias al control central en el SNC. La integración central de la función autónoma ocurre principalmente en el hipotálamo, en el que se localizan poblaciones neuronales (del núcleo paraventricular, el núcleo arcuato, y las áreas retroquiasmática y lateral) que inervan células preganglionares tanto simpáticas como parasimpáticas.

La regulación autónoma del sistema cardiovascular se pone de manifiesto a través del barorreflejo arterial, que se define por el cambio en la frecuencia cardíaca y el tono vascular en respuesta a variaciones en la presión arterial. Los cambios en la presión arterial activan a los barorreceptores localizados en la pared del arco aórtico y en la pared de las carótidas internas; estos mecanorreceptores transducen la información acerca de la distensión relativa, la presión y el diámetro arterial. Los barorreceptores establecen contacto con el SNC a través del núcleo del tracto solitario (NTS), donde convergen además otras aferentes cardiovasculares (región dorsomedial) y aferentes sensoriales viscerales procedentes de los sistemas gastrointestinal y respiratorio (región ventral y ventrolateral). El NTS establece conexiones recíprocas con varias regiones del SNC; aun cuando la relevancia funcional de estas vías se desconoce, el NTS no es simplemente un núcleo de relevo, sino un centro integrador de información convergente, donde ocurre el procesamiento de las señales aferentes y la modulación de las repuestas reflejas del SNA.

ALTERACIONES FUNCIONALES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Los procesos patológicos más comunes del SNA se presentan como un fenómeno secundario a un traumatismo en la médula espinal, por obstrucción o inflamación, o en forma de neuropatías periféricas asociadas a diabetes y alcoholismo. Entre las enfermedades autónomas primarias se incluyen la neuropatía autónoma paraneoplásica, la hipotensión ortostática idiopática y la enfermedad de Parkinson. La disfunción autónoma se caracteriza por una serie de síntomas que reflejan alteraciones viscerales, como son alteraciones gastrointestinales, hipotensión postural, incontinencia urinaria, impotencia sexual, sudoración o aumento en la frecuencia cardíaca. Sin embargo, la evaluación diagnóstica de una enfermedad autónoma es difícil debido a que muchos de estos síntomas pueden presentarse de forma transitoria en individuos sanos. Los tras-

tornos neurológicos del SNA pueden ser focales o generalizados, y en algunos casos son también mixtos, ya que se asocian con alteraciones del sistema somático.

BIBLIOGRAFÍA

Burnstock G. Structural and chemical organization of the autonomic neuroeffector system. En: Bolis CL, Licinio J, Govoni S (eds.). *Handbook of the autonomic nervous system in health and disease*. New York, Marcel Dekker, Inc. 2003; 1-53.

De Groat WC. Neural control of the urinary bladder and sexual organs. En: Mathias CJ, Bannister R. *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford University Press, 1999; 151-165.

Goldstein DS. *The autonomic nervous system in health and disease*. New York, Marcel Dekker, Inc. 2001.

Hansen MB: The enteric nervous system I: Organisation and Classification. *Pharmacology Toxicology* 2003; 92:105-113.

Hansen MB. The enteric nervous system II: Gastrointestinal functions. *Pharmacol Toxicol* 2003; 92:249-257.

Morrison SF. Differential control of sympathetic outflow. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001; 281:R683-R698.

Navarro X. Fisiología del sistema nervioso autónomo. *Rev Neurol* 2002; 35(6):553-562.

Pittman QJ. The autonomic nervous system and thermoregulation. En: Bolis CL, Licinio J,Govoni S (eds.). *Handbook of the autonomic nervous system in health and disease*. New York, Marcel Dekker, Inc. 2003; 247-275.

Saper CB. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25:433-469.

Capítulo 9

Fisiología de la vigilia y el sueño

Ricardo A. Velluti y Marisa Pedemonte

- Los ritmos biológicos
- La polisomnografía
- Acciones responsables del ciclo sueño-vigilia
- Aspectos generales
- Sueño y ensueño
- Fisiología general del sueño y la vigilia
- Posibles funciones del sueño
- Bibliografía

"... y bien haya el que inventó el sueño, capa que cubre todos los humanos pensamientos, manjar que quita el hambre, agua que ahuyenta la sed, fuego que calienta el frío, frío que templa el ardor, y finalmente moneda general con que todas las cosas se compran, balanza y peso que iguala al pastor con el rey y al simple con el discreto; sólo una cosa tiene mal el sueño, según he oído decir, y es que se parece a la muerte, pues de un dormido a un muerto hay muy poca diferencia. Nunca te he oído hablar, Sancho, dijo Don Quijote, tan elegantemente como ahora..."

LOS RITMOS BIOLÓGICOS

Los seres vivos poseen variables fisiológicas que los caracterizan y que están controladas entre estrechos márgenes de normalidad; sin embargo, esta franja de normalidad no es constante, sino que presenta oscilaciones que pueden configurar ritmos. El núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior es el principal oscilador que coordina los ciclos diarios de la fisiología y el comportamiento, adaptándonos al ambiente y regido por el ciclo de luz-oscuridad. Sobre esta base general el cerebro organiza el ciclo vigilia-sueño, que si bien está estrechamente relacionado con el ritmo circadiano de actividad-reposo, posee características propias, muchas de las cuales son aún desconocidas.

Se reconocen ritmos de diversos niveles de complejidad. Desde seres unicelulares en los que se han descrito más de un ritmo, hasta en el organismo humano, cuyo cerebro posee complejas redes neurales interconectadas en circuitos tales que hacen de este órgano el más evolucionado de todas las especies, se encuentran numerosos ritmos que se superponen, se acoplan y se modulan entre sí.

También desde el punto de vista del curso temporal de estos ritmos encontramos diferencias de varios órdenes de magnitud. Desde las oscilaciones rítmicas del potencial de membrana de las células ciliadas del oído interno (del orden de varios miles de ciclos por segundo) hasta los ciclos anuales de hibernación de ciertos animales existe un amplio rango temporal. Éstos obedecen a muy diversos mecanismos subyacentes, tales como relojes dirigidos genéticamente que se expresan como síntesis de sustancias, propiedades electrofisiológicas de membrana, circuitos neuronales que se alternan, etc. Esta serie de ritmos se pueden agrupar, simplificando, en: a) los ritmos *ultradianos,* de más de 1 ciclo por día, b) los ritmos *infradianos,* de menos de un ciclo por día, y (c) los ritmos *circadianos* (del latín: *circa dies*), siendo el de vigilia-sueño el más conspicuo, cuyo período de oscilación se aproxima al período de rotación de la Tierra de 24 horas y que persiste cuando se lesiona el núcleo supraquiasmático (véase Cap. 82).

El ciclo de vigilia-sueño

El fenómeno del sueño va más allá del ritmo circadiano. Observando su evolución en la filogenia se encuentra que en la mayoría de las especies es ultradiano; la ontogenia, en cambio, muestra que en el individuo humano es circadiano, principalmente, para adultos jóvenes. Por otra parte, el sueño está constituido al menos por dos estados bien diferenciados, el sueño lento (SL y sus etapas) y el sueño paradójico (SP o REM), que alternan en una noche de sueño varias veces, constituyendo un ritmo intrínseco ultradiano. En esquema, entidades como el cerebro basal anterior (*basal forebrain)* será quien proporcione el marco para el SL, en tanto que el tegmento pontino dorsolateral será responsable de las características expresiones del SP.

El sueño emerge como un conjunto o constelación de cambios fisiológicos, rítmicos, en el que participan diferentes sistemas del organismo regulados por el sistema nervioso central (SNC).

La vigilia

El descubrimiento en animales de una región mesencefálica cuya estimulación eléctrica provoca el despertar conductual (vigilia) y electroencefalográfico, esto es, la activación del electroencefalograma (EEG) con frecuencias altas y bajo voltaje, ha puesto en evidencia la existencia de un sistema activador reticular mesencefálico ascendente (FRM) con una proyección difusa hacia el cerebro anterior. La experimentación subsiguiente mostró que también la estimulación sensorial producía, al igual que la estimulación eléctrica reticular, un despertar con iguales características. El paralelismo de los cambios observados en un animal de experimentación, un primate, muestra que el EEG registrado en la corteza cerebral está compuesto de ondas lentas de alto voltaje asociado a un comportamiento con ojos cerrados y ausencia de movimientos, lo que indica un estado de SL. Después de la estimulación auditiva con ruido o después de la estimulación eléctrica de la FR, el EEG pasa a ser de bajo voltaje y alta frecuencia, con presencia de movimientos y ojos abiertos que indican un estado de vigilia. El mono en cuestión, filmado durante el período experimental, ha sido además observado pasando de un estado conductual de sueño a un comportamiento de vigilia como consecuencia de ambas formas de estimulación.

La vigilia posee diversas características que le son propias y entre las que se encuentran el control homeostático de diversas funciones vitales (cardiovasculares, respiratorias, endocrinas, etc.). La organización y la ejecución de movimientos que actuarán sobre el ambiente y la actividad psíquica que continuamente nos acompaña, son también características indicativas de que todo el cerebro, de una forma u otra o en un momento u otro, es utilizado para proporcionar la condición de vigilia. Existe además una forma de recepción y procesamiento de la información sensorial proveniente del ambiente y, no menos importante, del propio cuerpo, diferentes de aquellas efectuadas en estado hípnico.

Durante la vigilia se observan *ciclos de actividad-reposo* de aproximadamente 90 minutos de duración; cada hora y media se produce una disminución de la alerta, es decir, de la capacidad de atención, de la capacidad discriminativa, etc. Por lo tanto, la vigilia tampoco es un estado homogéneo, sino que se compone también de múltiples ciclos ultradianos.

La ontogenia

Si analizamos la evolución ontogénica en el marco del ciclo vigilia-sueño comprobamos que lo que realmente se desarrolla en el ser humano a partir del nacimiento es el aumento del tiempo dedicado a la vigilia y la disminución de ambas fases del sueño, fenómeno que continúa hasta el final de la vida (Fig. 9-1).

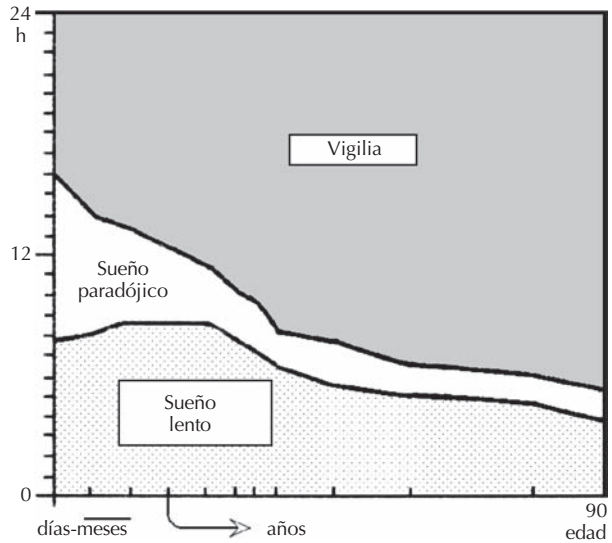


Figura 9.1. Cambios de la cantidad total de sueño y las duraciones relativas de vigilia, sueño lento y sueño paradójico en el ser humano, desde el nacimiento hasta los 90 años de edad. Se observa una disminución del total de sueño con un descenso marcado de la duración del sueño paradójico y una disminución de sueño lento menos marcada. Se aprecia que la vigilia aumenta de forma continua. (Modificado de Marks y cols, 1995)

El sueño, que seguramente cumple funciones de gran complejidad biológica, está sujeto a cambios cualitativos y cuantitativos que se podrían interpretar como un proceso de maduración en la ontogenia. El tiempo dedicado al SL disminuye con la edad, en tanto que las horas de vigilia aumentan. El SP, que ocupa 8 horas del total del sueño en el niño de pocos días, pasa aproximadamente a una hora en el anciano. La duración del sueño en el adulto tiene amplias variaciones personales, con un rango de 5 a 10 horas. El promedio es de 7.5 horas; este promedio disminuye en el anciano a 5-6 horas. En niños de corta edad es más prolongado. Los recién nacidos duermen 16 horas diarias o más, con un sueño polifásico, organizado en sucesivas etapas de vigilia y de sueño. El sueño se hace bifásico al avanzar la edad (4-5 años), con fases de sueño durante la noche y la siesta, para llegar al adulto y convertirse, en la mayoría de las personas, en monofásico (vigilia de día y sueño de noche).

LA POLISOMNOGRAFÍA

En 1937 los estudios electroencefalográficos realizados en seres humanos permitieron clasificar el sueño en cuatro estados. Sin embargo, no fue hasta muchos años después (1953) cuando se pudo observar la existencia del SP. Actualmente, después de años de investigación básica, los conocimientos han trascendido hacia los aspectos aplicados, clínicos, del ciclo de sueño-vigilia. El estudio de los trastornos del sueño se ha convertido ya en una nueva especialidad médica y una etapa de la evaluación clínica del mismo consiste en el laboratorio de técnicas poligráficas de sueño o polisomnografía.

¿En qué consiste un *polisomnograma*? Es el registro continuo y simultáneo de determinadas variables fisiológicas durante el sueño, esto es, el electroencefalograma (EEG), el electromiograma (EMG) y los movimientos oculares (MO), el electrocardiograma, los movimientos respiratorios, el flujo de aire respiratorio, los movimientos de miembros inferiores y otras variables de diversa índole tales como la observación del comportamiento, la erección peneana, los cambios endocrinos, el control del relato de ensueños, etc. Esta sucesión de variables se presenta de una manera típica en condiciones fisiológicas; un alejamiento de la forma normal de presentarse de cualquiera de ellas puede llegar a constituir un síndrome con características patológicas. Para el diagnóstico de las distintas etapas de sueño se necesitan como mínimo los registros de EEG, EMG y MO (Fig. 9.2).

Las combinaciones particulares de las tres actividades bioeléctricas mostradas en la Figura 9.2, a) la amplitud y frecuencia de las ondas del electroencefalograma, b) la mayor o menor actividad electromiográfica y c) el estado de la actividad oculomotora, permiten el reconocimiento electrográfico de los diferentes estados de vigilia y de sueño. Así, la vigilia y sus variaciones, y el sueño y sus etapas [*sueño lento*, u *ortodoxo* o *no-REM*, y *sueño paradójico* o *activado* o *REM (*del inglés *rapid eye movements)*] están definidos por estas variables, asociadas siempre al comportamiento.

El sueño es un estado dinámico, de tal forma que el EEG muestra una sucesión bien ordenada y cíclica de frecuencias y amplitudes de ondas. Todavía se nos escapa el significado de cada uno de los estadios que relataremos y que están basados, además, en relaciones bien caracterizadas con variables fisiológicas diversas.

Características poligráficas del sueño lento o no-REM

En el hombre, los cuatro estadios en los que se divide son: etapa 1, somnolencia; etapa 2, sueño "ligero", y etapas 3-4, sueño lento propiamente dicho (Fig. 9.2). Estos estadios suelen seguir uno al otro en el tiempo y son frecuentes las fluctuaciones durante una misma noche.

Etapa 1. Se observa inmediatamente después de la vigilia y dura unos pocos minutos. El ritmo alfa de la vigilia, de 8 a 12 ciclos por segundo (cps), disminuye en amplitud, se hace discontinuo y es reemplazado por actividad de bajo voltaje, de frecuencia comprendida entre 3 y 7 cps. El tono muscular es algo menor que durante la vigilia, y los movimientos oculares son lentos y aparecen de forma intermitente.

Etapa 2. Se caracteriza por la presencia de husos y complejos K. Los husos, de 14 a 16 cps, tienen una duración de al menos medio segundo y predominan en regio-

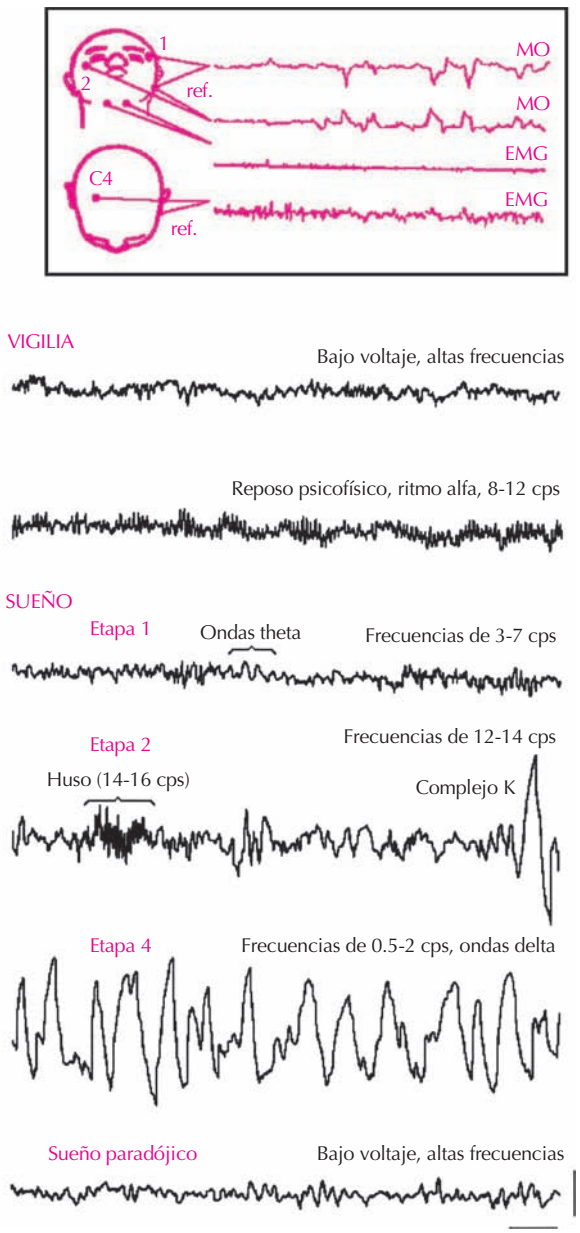


Figura 9.2. Actividad eléctrica cerebral asociada a cambios en el comportamiento. Dispositivo de registro mínimo aceptado para control de los estadios de sueño y vigilia (recuadro superior). Se muestra una etapa de sueño paradójico con grandes movimientos oculares (MO), electromiograma (EMG) de muy baja amplitud y un electroencefalograma (EEG) similar al de la vigilia. VIGILIA. Dos trazados de EEG de dos tipos de vigilia: activa (EEG activado, de bajo voltaje y frecuencias altas) y tranquila (EEG con ritmo alfa). SUEÑO. EEG de la etapa 1, la etapa 2 y la etapa 4. La etapa 3, que no se muestra, es una mezcla de las etapas 2 y 4. El trazado inferior corresponde al EEG del sueño paradójico.

nes centrales y frontales. Los complejos K consisten en una onda bifásica y pueden estar asociados con los husos. Ocurren espontáneamente o relacionados con reacciones de despertar. Las ondas lentas de 1-2 cps de más de 75 μV, si existen, ocupan menos del 20% del trazado.

Etapas 3-4. Sueño lento propiamente dicho. Está compuesto por más del 20% de ondas de 0.5-2 cps, las ondas delta, con una amplitud mayor de 75 μV. Entre los episodios de ondas delta la actividad es polirrítmica, y es posible registrar también husos. La etapa 4 predomina en la primera mitad de la noche y disminuye o desaparece en las últimas horas, cuando adquiere cierto predominio el SP.

Características poligráficas del sueño paradójico o REM

Su característica es la actividad con ritmos múltiples en el EEG, de bajo voltaje y gran frecuencia, similar a la vigilia. Por esta similitud con los ritmos de la vigilia ha recibido el nombre de sueño paradójico, puesto que el sujeto de experimentación se encuentra dormido desde el punto de vista conductual. Sin embargo, el espectro de potencia (análisis computacional en el dominio de las frecuencias; Fourier) muestra que en realidad existen diferencias entre el EEG de vigilia y del SP.

Es posible además registrar ondas en "dientes de sierra" de 2 a 6 cps en regiones frontales o del vértex, a veces concomitantes con movimientos oculares. Los husos y los complejos K están ausentes en el SP. Este típico EEG, trazado inferior en la Figura 9.2, se asocia a una notable disminución o pérdida completa del tono muscular durante el cual ocurren además bruscas sacudidas musculares, movimientos oculares rápidos aislados y en salvas (Fig. 9.2, recuadro), que constituyen los fenómenos fásicos.

La transición de un estadio del sueño a otro no es brusca, sino que ocurre de forma progresiva. Los elementos poligráficos cambian, con distintos cursos temporales, hasta conformar completamente las características del siguiente.

Otros datos experimentales

En el gato y los roedores, animales usados a menudo en estudios de experimentación del sueño, se distinguen también las dos fases, SL y SP. El SL presenta algunas diferencias con el del ser humano, aunque mantiene los husos de 12-14 cps, el ritmo delta y los complejos K. El EEG del SP es de bajo voltaje y similar al de vigilia. Se añade, además, ritmo theta (4-10 cps, en estos animales) en el hipocampo, y ondas ponto-geníciulo-occipitales (PGO). Estas últimas son ondas rápidas que aparecen aisladas o en grupos que tienen su origen en la protuberancia y difunden a diversas regiones encefálicas, visuales y no visuales.

Lesiones experimentales localizadas en regiones pontinas determinadas dan lugar a lo que se conoce como SP sin atonía muscular. Estos gatos lesionados, en lugar de atonía muscular, muestran movimientos y diversas actitudes durante el desarrollo del SP que fueron descritas "...como si estuvieran viviendo sus ensueños". Posterior-

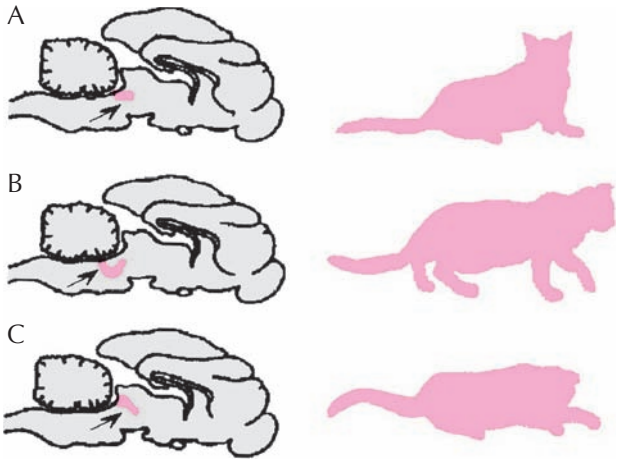


Figura 9.3. Vista sagital del cerebro de gato con diferentes lesiones pontinas (flechas) y la actividad motora observada acompañando al sueño paradójico. *A.* La lesión en esta zona provoca un comportamiento de orientación durante el sueño paradójico. *B.* Esta lesión pontina produce locomoción en sueño paradójico. *C.* En este caso la lesión determina un comportamiento de ataque en el sueño paradójico. (Modificado de Morrison, 1985.)

mente se demostró que los movimientos y actitudes dependen de la zona protuberancial lesionada y, por lo tanto, no de aquello que supuestamente estuviera soñando el gato (Fig 9.3). Este fenómeno observado en el gato en 1965 ha sido más recientemente descrito en seres humanos. Cuando existe un lesión neurológica, aun muy pequeña en ciertas regiones y a veces visible en estudios de resonancia magnética, lo observado en el gato se reproduce en seres humanos (movimientos violentos, agresivos con la compañera de cama, los muebles, etc.), y constituye un síndrome denominado trastornos del comportamiento del sueño paradójico.

ACCIONES RESPONSABLES DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA

El sueño se consideraba en el pasado un fenómeno pasivo. Actualmente, y luego de resultados experimentales tales como la anatomía patológica de las lesiones de la encefalitis letárgica de 1920 y la demostración de una región hipnogénica talámica, este peculiar estado se considera producto de acciones positivas, un fenómeno activo.

A favor de este enfoque se encuentra la demostración de que durante el sueño se observa en muchas regiones un incremento de las descargas neuronales cerebrales (se produce una redistribución de la actividad), un fenómeno que además muestra diferencias entre el SL y el SP. Registros unitarios en el área cortical motora y en otras regiones muestran que, al contrario de lo que sucede durante la anestesia general, en el sueño aumenta de forma notable la frecuencia de descarga de algunas neuronas, llegando incluso a niveles mayores que los de la vigilia tranquila. En otras zonas puede disminuir y/o cambiar la configuración de las descargas neuronales en el tiempo.

El sueño es otro estado fisiológico que implica la abolición de la conciencia vigil y la reducción de la respuesta al ambiente, fenómeno rítmico y reversible, que se acompaña de cambios en múltiples funciones. Sin duda se puede afirmar que la comparación entre el sueño y la muerte que Cervantes puso en boca de Sancho no es más que una mera figura literaria.

Factores humorales endógenos

Han sido postulados diversos factores de origen endógeno (bioquímicos) para explicar el ciclo. Pieron (1913) propuso la existencia de sustancias que, generadas durante la vigilia, se destruirían durante el período de sueño. Resultados no confirmados de forma consistente, mostraron que al introducir líquido cefalorraquídeo (LCR) de perros mantenidos en vigilia forzada en las cavidades ventriculares de perros normales, se obtenían sólo cortos períodos de sueño.

Se han propuestos varios factores bioquímicos como promotores del sueño. Se obtuvo un nonapéptido del LCR de conejos sometidos a estimulación eléctrica del tálamo para inducir sueño. La administración de este péptido en los ventrículos cerebrales de otros conejos provocó ondas delta en el EEG, típicas del SL, y ha sido denominado "péptido inductor de sueño delta". En la mayoría de los estudios subsiguientes este factor sólo ha demostrado poseer un leve efecto hipnogénico. Por otra parte, como cualquier otro péptido, su paso normal a través de la barrera hematoencefálica es, al menos, difícil y lento.

Como se observa en la Tabla 9.1, se siguen proponiendo diversas sustancias, péptidos en su mayoría. Más recientemente se han descrito péptidos inmunorreactivos facilitadores del sueño, el Factor S somnogénico urinario, pirógenos y otras sustancias que intervienen en los sistemas homeostáticos y en el metabolismo energético como la melatonina, la insulina, la glucosa, la colecistocinina, el polipéptido intestinal vasoactivo, la hormona de creci-

Tabla 9.1. Péptidos y hormonas que afectan a la vigilia y al sueño

Prostaglandina D2 (PGD2)	Péptido vasointestinal (PVI)
Hormona del crecimiento	Somatostatina
Insulina	Arginina vasoactiva (AVT)
Adenosina	Uridina
Melatonina	
Péptidos derivados de la proopiomelanocortina	
CLIP	CCK8
Péptidos inmunológicamente activos	
Interleuquina-1 (Il-1)	Interferón α_2 (INF-α_2)
Factor de necrosis tumoral	Péptido muramilo (MDP)

Modificado de J. Adrien. *Le Sommeil Normal et Pathologique*. En M. Billiard (Ed) Masson, París, 1994, págs. 27-38.

miento, las prostaglandinas y los opiáceos. En la actualidad se están investigando otras sustancias sin que podamos afirmar que exista realmente un factor de esta índole, un factor provocador del sueño de características fisiológicas.

Factores neurales generales

Como ya hemos mencionado, el sueño se consideró en el pasado un proceso pasivo; podría decirse que sería consecuencia de la falta de vigilia o de las funciones que mantienen la vigilia. En 1935 se demostró que, cuando se seccionaba el SNC a nivel del primer segmento cervical (preparación experimental llamada "encéfalo aislado"), el animal mantenido con respiración artificial mostraba signos electroencefalográficos y pupilares de la existencia de ritmo con alternancia de vigilia y de sueño. Cuando, en cambio, la sección se efectuaba en el mesencéfalo (preparación denominada "cerebro aislado"), se obtenía un animal con actividad bioeléctrica de sueño mantenido (Fig. 9.4, A-B). No obstante, experimentos posteriores demostraron que, si el animal con "cerebro aislado" se mantenía con vida durante un tiempo suficiente, se podían obtener nuevamente signos electroencefalográficos de vigilia. Esto sugiere que los grupos neuronales que producen vigilia, además de los de la formación reticular mesencefálica, se localizan también en regiones más rostrales, como es la región posterior del hipotálamo.

Cuando el animal pierde la mayor parte de la entrada sensorial, como en el "cerebro aislado", el EEG presenta características de sueño. No obstante, la estimulación olfatoria intensa puede provocar cortos estados de vigilia que no se prolongan más allá de lo que dura el estímulo, en tanto que la información visual no logra "despertar" al animal y tampoco produce signos oculares ni una activación difusa del EEG, como ocurre en el animal normal.

Como decíamos anteriormente, se ha demostrado que el control del nivel de excitabilidad del cerebro y, por ende, los estados de vigilia y sus gradaciones, es responsabilidad de un sistema reticular ascendente; este hecho ha sido la base del concepto de que la disminución o ausencia de dicha función activadora desempeñaría un papel determinante en la generación del sueño. Todavía se desconoce en qué grado participa este juego de funciones en la generación del sueño, aunque determinadas regiones de la porción basal del cerebro anterior parecen ser muy importantes.

Moruzzi y su escuela de Pisa han demostrado la existencia de otros procesos que discurren paralelos a los procesos de activación provocados por la FRM y que tienden, en cambio, a sincronizar el EEG y "provocar" el sueño desde una región particular bulbopontina. Cuando esta zona es separada del resto del SNC por una lesión mediopontina pretrigeminal, el animal presenta una falta de signos de sueño con EEG y signos oculares similares a los de la vigilia (Fig. 9.4, C). La posibilidad de establecer respuestas condicionadas demostró, además, la realidad de la vigilia en los animales con lesión mediopontina.

Se establece entonces una diferencia entre el preparado "encéfalo aislado", que presenta alternancia con períodos de sueño, y el animal con lesión "mediopontina", que muestra gran proporción de vigilia, como si existiera una región sincronizadora del EEG, hipnogénica, en la zona bulbo-pontina posterior a la lesión.

Otros hechos experimentales apoyan la localización de procesos sincronizadores en esta zona inferior del tronco del encéfalo, posterior a la lesión mediopontina: a) su estimulación eléctrica de baja frecuencia provoca un EEG sincronizado similar al del SL; b) la actividad neuronal registrada en esta región muestra un incremento de su frecuencia de descarga en los momentos previos a la aparición de un período de sueño; c) el enfriamiento local tanto como, d) la perfusión con pentobarbital de la región de la arteria vertebral, selectiva de la zona en cuestión, producen la activación del EEG y signos de vigilia (Fig. 9.4, D). La hipótesis de que, además de un sistema activador ascendente, existe una zona sincronizadora en la región inferior del tronco encefálico presenta muchos elementos que la apoyan.

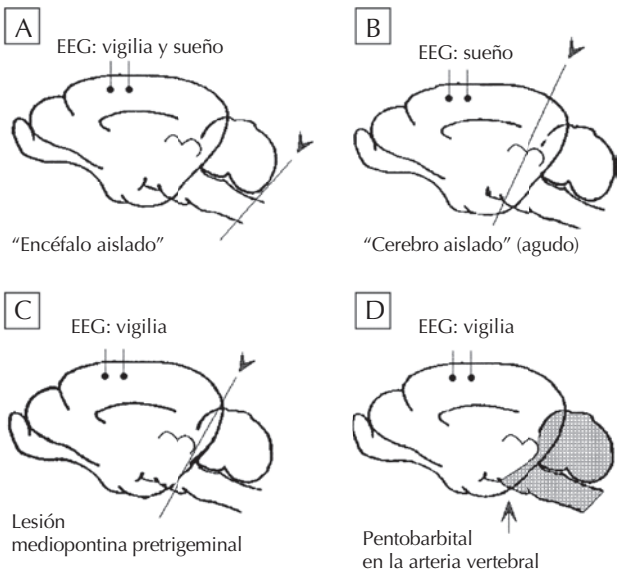


Figura 9.4. Actividad electroencefalográfica en diversas lesiones cerebrales. *A.* Lesión entre el bulbo y la médula espinal (flecha). En este caso el "encéfalo aislado" conserva los ritmos bioeléctricos de "vigilia y sueño" con signos pupilares acordes. *B.* Si la lesión se efectúa por delante del mesencéfalo (flecha) el animal permanece con ritmos corticales similares a los del sueño. Si la preparación es mantenida un tiempo suficiente, regiones anteriores a la lesión pueden producir signos de "vigilia". *C.* La lesión mediopontina (flecha) deja por detrás zonas que producen "sueño"; el mismo resultado se obtiene cuando se anestesia la región inferior del tronco encefálico, a través de la arteria vertebral (D). Al desconectarse o abolirse funcionalmente estas regiones posteriores, el registro de la actividad bioeléctrica se corresponde con el de "vigilia". (Datos tomados de: Batini y cols., 1959, Bremer, 1935, Magni y cols., 1959; citados en Moruzzi, 1966)

Sin embargo, no se ha explicado por completo de qué forma interactúan estos dos sistemas (FRM y regiones bulbopontinas). La interacción entre estas dos regiones, con posibles acciones recíprocas, es una importante hipótesis de trabajo que debe considerarse para completar el panorama del sueño fisiológico, las influencias que ambas reciben desde niveles superiores, como son la corteza cerebral, el tálamo, el hipotálamo, el cerebelo, etc. y del mundo exterior, así como del propio cuerpo a través de los distintos sistemas sensoriales.

La demostración de la existencia de acciones hipnogénicas desde estructuras del cerebro anterior se remonta a los experimentos pioneros de Hess. La estimulación eléctrica de regiones talámicas produce sueño en el animal de experimentación, asociado a todo el comportamiento habitual de la especie. Desde los trabajos pioneros de Hernández-Peón y colaboradores en 1963, se demostró que la aplicación directa de acetilcolina en la región preóptica conducía al sueño. Esta acción hipnogénica puede bloquearse mediante atropina colocada en regiones más posteriores, como el núcleo interpeduncular, lo que indica una posible dirección rostrocaudal de la influencia hipnogénica. La microinyección de acetilcolina o de agentes colinérgicos en regiones protuberanciales particulares provoca incrementos de signos de SP, como veremos más adelante.

Otros diseños experimentales apoyan también la existencia de influencias superiores sobre el tronco encefálico. Se demostró que es posible provocar sueño por estimulación eléctrica de la región preóptica, por acción de diversas frecuencias de estimulación eléctrica. Más aún, con métodos de condicionamiento se logró reproducir tanto la sincronización del EEG como el comportamiento del sueño provocado por la estimulación eléctrica de regiones basales anteriores del encéfalo. A la inversa, la destrucción de la zona basal preóptica produjo en animales de experimentación una marcada alteración del ciclo del sueño, incluso con pérdida total del mismo; éste es otro importante elemento experimental en relación con la demostración de la existencia de acciones hipnogénicas impuestas por el cerebro anterior.

La vigilia y el sueño se caracterizan por diferentes ritmos en el EEG y se asocian con cambios en la excitabilidad cortical acompañando al comportamiento. Descargas de neuronas reticulares talámicas sincronizan la actividad rítmica lenta del EEG durante el SL y logran provocar oscilaciones del EEG en las frecuencias delta y frecuencias de 14-16 cps típicas de los husos.

Procesos particulares del sueño paradójico o REM

Después de cumplida la etapa de SL, previa y necesaria, el SNC ha producido "influencias" que determinan la activación electrográfica cortical del SP. Dos vías ascendentes participan en este proceso: a) una vía se origina en núcleos intralaminares del tálamo y llega a la corteza y b) otra discurre desde el hipotálamo caudal también hacia la corteza.

Las neuronas responsables de la generación de la actividad PGO se encuentran principalmente en la llamada "*área X*" del *tegmentum* pontino y en los alrededores del *brachium conjuntivum*. Su estimulación eléctrica o colinérgica provoca PGO en otras zonas encefálicas, como son el núcleo geniculado lateral, la corteza occipital, etc. Por otra parte, las PGO de los núcleos y corteza cerebelosos también se generan por la estimulación colinérgica de la citada región pontina. Las regiones pontina ventral y dorsolateral son postuladas actualmente como un "generador" de los signos básicos del SP.

El cerebelo también ha demostrado ser capaz de provocar cambios transitorios en el ciclo de sueño cuando se lesiona. La actividad unitaria, tanto de las células corticales de Purkinje como de neuronas del núcleo del fastigio, aumentan su frecuencia de descarga al comienzo de esta etapa. La existencia de neuronas fastigiales que descargan en correlación con el SP es un hecho que sugiere una probable cooperación entre este núcleo cerebeloso con zonas pontinas que, por otra parte, poseen un origen embriológico común.

Otro aspecto fenomenológico de importancia, característico del SP, es el ritmo theta del hipocampo, que se presenta de manera evidente durante la vigilia activa y en el SP en los mamíferos subprimates, generado por una estructura superior, el sistema septo-hipocámpico.

Otro hecho importante es que las neuronas motoras espinales se encuentran hiperpolarizadas, inhibidas, durante el SP, lo que explica la atonía o hipotonía de ciertos músculos en esta etapa del sueño.

Neurotrasmisores y neuromoduladores

Son muchos los neurotrasmisores y las hormonas involucradas en el control del SL. Tras diversos estudios con lesiones e inyecciones de precursores de la serotonina, se propone hoy que la serotonina no actuaría directamente induciendo el sueño, sino que ejercería su efecto a través de la modulación de otros factores hipnogénicos del hipotálamo anterior y del núcleo supraquiasmático. La serotonina es precursora de la melatonina, que a su vez es sintetizada y liberada por la glándula pineal durante la oscuridad a través de la activación simpática del tracto retino-hipotalámico-supraquiasmático.

Los fármacos que mejoran los niveles de ácido gamma-amino-butírico (GABA) o los que actúan como GABA-miméticos también aumentan el SL. El GABA también está presente en el hipotálamo y en la porción basal del cerebro anterior. Esta región es uno de los principales focos de interés de las investigaciones actuales.

Acetilcolina y colinérgicos. Se ha demostrado una relación causal más precisa entre las regiones protuberanciales y el SP con técnicas de microinyección de acetilcolina o fármacos colinérgicos como el carbacol. Es posible provocar períodos similares al SP espontáneo en el gato por la acción de la microiontoforesis o simple difusión de las sustancias citadas desde una micropipeta.

Un hecho experimental a destacar es la existencia de una latencia de varios segundos o minutos entre la inyección de acetilcolina/carbacol y la aparición de los signos del SP. Probablemente las sustancias colinérgicas inician un proceso que requiere cierto tiempo para desarrollarse o poner en marcha otras regiones; se trataría, entonces, de una acción indirecta.

Los mecanismos que subyacen al bloqueo de las ondas lentas del SL para pasar a un EEG desincronizado de vigilia o de SP dependen básicamente de proyecciones colinérgicas originadas en el tronco del encéfalo y en el fascículo medio del cerebro anterior.

Estudios morfológicos que combinan técnicas de marcaje retrógrado con inmunohistoquímica de acetiltransferasa de colina han revelado que el tronco del encéfalo envía proyecciones al tálamo y que el cerebro basal proyecta también al tálamo y a la corteza cerebral. Estudios electrofisiológicos indicarían que la desincronización de las redes neuronales y el tronco del encéfalo-talámico dependería de un desacoplamiento sináptico del generador de oscilaciones talámico, sumándose a este efecto una excitación directa de las neuronas talámicas que participan en estos circuitos. Se propone la acetilcolina como el neurotrasmisor responsable de esta acción, dado que sus efectos producen cambios en el modo de descarga de estas neuronas cuya presentación en salvas durante el SL cambia a una forma de descarga tónica, característica de la vigilia y el SP.

La noradrenalina actuaría conjuntamente con la acetilcolina durante la vigilia, pero no operaría durante el SP, dado que, en esta etapa, las neuronas noradrenérgicas del *locus caeruleus* se encuentran en silencio.

Estudios más recientes encontraron que el sistema neuromodulador de la hipocretina-orexina participa en la actividad motora tanto de la vigilia como del SP. Estaría involucrado, además, en ciertos trastornos asociados al sueño, como la cataplejía que aparece en la narcolepsia.

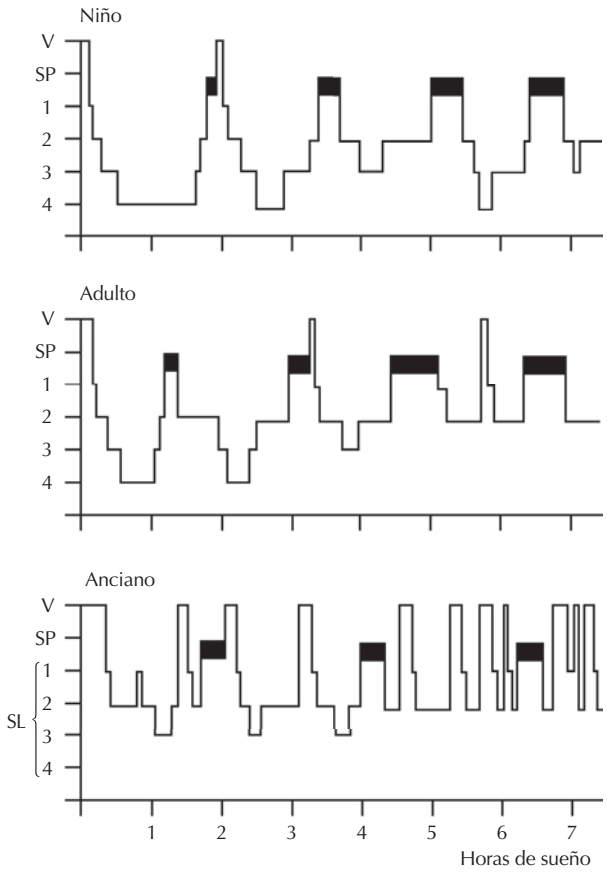


Figura 9.5. Arquitectura del sueño en tres etapas de la vida humana. Los hipnogramas muestran una cuantificación y ordenamiento temporal de las etapas del ciclo de sueño-vigilia en una noche. Se pueden advertir las diferencias del ciclo a lo largo de la vida; disminuyen, al pasar el tiempo, tanto las etapas 3 y 4 del sueño lento (SL) como el sueño paradójico (SP), asociándose al aumento de los despertares. V, vigilia.

ASPECTOS GENERALES

Organización del sueño durante el curso de la noche

En los seres humanos adultos el sueño nocturno se caracteriza por 4 a 6 ciclos ultradianos. Se entiende por ciclo ultradiano aquel período que se inicia al empezar el SL y termina al finalizar una etapa de SP, repitiéndose varias veces en la noche. Aunque la duración de cada ciclo ultradiano es variable, el promedio es de aproximadamente 90 minutos. Los primeros ciclos de la noche son más largos que los últimos (Fig. 9.5). En un sueño promedio de ocho horas, el 75 al 80% del total corresponde al SL, repartiéndose aproximadamente de la siguiente manera: 5% para la etapa 1, 50% para la etapa 2 y 20% para las etapas 3-4. La duración del SP varía entre el 20 y el 25% del total del sueño. Su primera aparición, al comienzo de la noche y en condiciones normales, no se produce antes de los 60 a 90 minutos del comienzo de la etapa 1.

Privación del sueño

Durante la privación del sueño total en seres humanos voluntarios (durante períodos de hasta 200 horas), éstos mostraron signos de gran fatiga, trastornos de la atención e irritabilidad, con una marcada disminución de su capacidad discriminativa. Pueden desarrollar alucinaciones y trastornos del equilibrio, de la visión y del lenguaje. El EEG muestra un declinar del ritmo alfa: los sujetos de experimentación no pueden mantener más de 10 segundos de este ritmo de reposo. Además, son frecuentes los episodios de ondas delta y theta. Por otra parte, la privación selectiva de SP no puede mantenerse por mucho tiempo, ya que episodios de micro-sueños invaden en forma incontrolable la vigilia.

Estudios experimentales realizados en ratas, con privación total de sueño, demuestran que estos animales mueren al cabo de 15-22 días en situación de disminución funcional general, con trastornos neurológicos y del comportamiento.

Procesamiento de la información sensorial

La información que ingresa del mundo exterior y del cuerpo (interna) procedente de los receptores sensoriales correspondientes, consciente e inconsciente, puede ser de diferente calidad en cuanto a su significado e importancia, y es potencialmente, aunque no necesariamente, "despertadora". Esta forma de información pone al individuo en relación con el ambiente y lo mantiene, además, en estrecho contacto con su medio interno, sus vísceras, músculos y articulaciones.

Durante el sueño las reacciones psicomotoras a estímulos del ambiente están claramente disminuidas. Nos encontramos relativamente aislados del ambiente. Sin embargo, desde el punto de vista electrofisiológico, la reactividad de los sistemas sensoriales a estímulos específicos, medida con los potenciales provocados (*evoked potentials*) o las respuestas neuronales unitarias, es comparativamente mayor durante el SL que durante la vigilia. Este hecho, en apariencia paradójico, se demostró en relación con la información visual y auditiva. Los potenciales provocados auditivos talámicos y corticales tienen más amplitud en el SL, mayor que en la vigilia y que en el SP.

El sistema auditivo es un sistema telerreceptor relativamente "abierto" durante el sueño. Esta posibilidad de entrar en contacto auditivo con el mundo exterior puede significar desde el punto de vista filogenético una adecuada defensa o una reacción frente a un depredador.

Datos experimentales derivados del estudio de la entrada al sistema auditivo a nivel del receptor y de la primera neurona, apoyan la idea de que existe un ingreso probablemente facilitado durante el SL.

Cuando estudiamos la segunda y tercera neuronas de la vía auditiva clásica, núcleos coclear y de la oliva superior, se obtienen cambios en las descargas neuronales seguramente consecuencia de procesamientos o modulaciones realizadas a través del sistema auditivo descendente córtico-subcórtico-receptorial. Más aún, todo el sistema auditivo ascendente muestra variaciones porcentuales en su actividad neuronal unitaria durante el sueño, esto es, en el colículo inferior, en el núcleo geniculado medial y en la corteza primaria (Fig. 9.6). Es importante destacar que, hasta el presente, no hemos encontrado ninguna neurona auditiva que cesara sus descargas al pasar de la vigilia al sueño. Como se muestra en la Figura 9.6, las neuronas pueden aumentar sus descargas, disminuirlas o mantenerlas similares a la vigilia.

El SNC condiciona el ingreso de información sensorial durante el sueño, y, a la inversa, la falta total de la entrada auditiva (animal sordo) produce alteraciones del sueño y la vigilia, incrementando ambas formas de sueño en detrimento de la vigilia (Pedemonte y cols., 1996).

Consideramos que el cerebro dormido impone condiciones para el ingreso y el procesamiento de la información sensorial auditiva; más aún, nuestra hipótesis es que lo observado en el sistema auditivo puede ser válido para todos los sistemas sensoriales. La información sensorial procesada en estado de sueño durante el período temprano de la vida (días, meses) debe participar en la maduración del SNC, dado que en el sueño también ingresan –en gran medida– datos sensoriales. De esta manera, la actividad sensorial que llega al SNC durante el desarrollo ontogénico temprano y que ocurre mayoritariamente durante el sueño en un neonato, es un hecho relevante para comenzar a "esculpir" (madurar) el cerebro.

SUEÑO Y ENSUEÑO

Los estudios fisiológicos actuales demuestran que los ensueños aparecen regularmente durante todos los estadios del sueño (SL y SP). Seguramente, aquellos que se recuerdan más fácilmente y, por lo tanto, se relatan con mayor frecuencia, son los correspondientes a los últimos SP de la mañana, previos al despertar. En el 85-90% de los despertares provocados durante un SP se obtienen relatos de ensueños, aunque lo mismo se observa en el 50% de los despertares desde las etapas del SL.

La idea de que los ensueños del SP son extraños, ajenos a la realidad, etc., parece provenir del escaso número de estudios en los que se basaba esta suposición. Los análisis bien controlados realizados en laboratorios de sueño demuestran que durante el SP también existen ensueños relacionados con experiencias comunes de la vida diaria. Investigaciones recientes sostienen que el contenido de los ensueños que se registran en SL y SP es igual, siempre que tengan la misma duración. Para demostrar este hecho se han comparado ensueños de duración equivalente, y se ha observado que este factor cuantitativo es determinante: cuando el relato de un ensueño en SL y otro en SP tienen la misma duración, no se observan diferencias de contenido entre ellos. Estos conceptos llevan a postular la existencia de un solo sistema generador de ensueños que funciona a través de las diversas etapas del sueño. Por otra parte, es preciso resaltar la coherencia y la organización temática de cada ensueño, que dejan pocas dudas de que los ensueños son realmente productos de un cerebro que funciona organizadamente.

Los contenidos temáticos de los ensueños cuentan con imágenes visuales en un 100% de los relatos, en tanto que el 65% poseen sensaciones auditivas, y en menores proporciones se asocian a otras modalidades sensoriales (Fig. 9.7). En algunas ocasiones, dependiendo del sistema sensorial involucrado, las informaciones del ambiente pueden "entrar" en un ensueño y formar parte del relato. La importancia del sistema auditivo, permaneciendo siempre "abierto", es la posibilidad de controlar continuamente el ambiente sonoro. La Figura 9.7 también da cuenta porcentual de los componentes afectivos presentes en los relatos de ensueños.

Aunque las fuentes de ensueños específicos son aún un enigma, podemos decir en general que éstos se forman a partir de: 1) posible información genéticamente trasmitida, 2) aquello que posee el individuo ya almacenado en su memoria, y 3) posibles intrusiones de información sensorial desde el mundo exterior o desde el propio cuerpo, en

Figura 9.6. **A**ctividad unitaria de la vía auditiva durante la vigilia (V) y el sueño en cobayas (SL, sueño lento; SP, sueño paradójico). En el núcleo coclear anteroventral los histogramas postestímulo (HPE) muestran diferencias significativas del número de respuestas unitarias entre las distintas etapas del comportamiento. En la oliva superior lateral se observa, además, que las variaciones de la actividad unitaria en respuesta a un sonido impuestas por el comportamiento de sueño se recuperan en la V inmediata posterior. En el colículo inferior la neurona que se muestra presenta cambios en la forma de descarga en respuesta a los estímulos sonoros sin alteraciones significativas del número de respuestas. En la corteza auditiva primaria, la descarga neuronal no muestra cambios al pasar al SL mientras que disminuye de forma significativa al entrar al SP. En el centro se observan los cambios porcentuales de toda la población neuronal analizada al pasar de V a SL y de SL a SP. Ninguna neurona dejó de descargar al pasar de la vigilia al sueño. (Modificado de Velluti y Pedemonte, 2002.)

el momento de producirse el ensueño. No obstante, existe una dicotomía entre el cuerpo y los ensueños, de forma que, por ejemplo, los períodos de erección peneana no se asocian necesariamente con ensueños eróticos.

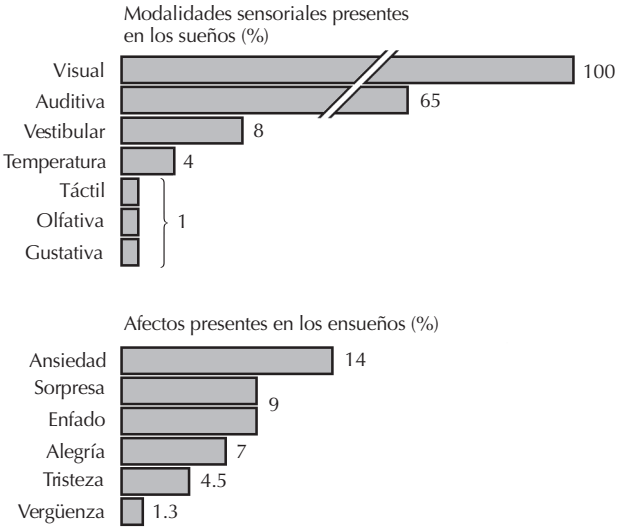


Figura 9.7. Modalidades sensoriales y afectos, porcentualmente presentes en los relatos de ensueños. Los ensueños con componentes visuales y auditivos predominan, así como, en otra proporción, la ansiedad y la sorpresa. (Modificado de McCarley y Hoffman, 1990.)

Los pacientes deprimidos poseen ensueños con las mismas características de depresión, en tanto que los pacientes esquizofrénicos desarrollan ensueños también desorganizados. Estos hechos apuntan hacia una continuidad entre la actividad psíquica vigil y onírica. Pero existe al menos una diferencia objetivable: durante los ensueños la conciencia está enfocada sólo en una experiencia onírica, en tanto que en la vigilia se pueden mantener múltiples elementos conscientemente y de forma simultánea.

Se conocen desde la antigüedad libros sobre relatos de ensueños. Es de destacar el hecho de que, comparando a través de los siglos, los contenidos temáticos de los mismos son asombrosamente similares a los contenidos de los ensueños relatados en la actualidad.

FISIOLOGÍA GENERAL DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

En el curso de los tres decenios precedentes se ha puesto de manifiesto que las grandes funciones fisiológicas varían, tanto en el paso de la vigilia al sueño como dentro de cada ciclo de sueño. Así, las funciones cardiovasculares y respiratorias modifican sus controles acompañando la secuencia SL-SP. La función endocrina y otras que analizaremos más adelante también se interrelacionan con el ciclo de sueño-vigilia. Más aún, durante el SP la homeostasis deja de ser respetada de forma transitoria.

Los nuevos conocimientos aportados por la Fisiología acerca de la vigilia y del sueño nos llevarán a comprender los mecanismos fisiopatológicos y la génesis de los estados patológicos, tanto diurnos como nocturnos, ligados a las repercusiones del ciclo sobre las diversas funciones.

Funciones cardiovasculares y circulación cerebral

La presión arterial (PA) disminuye durante el sueño. El mayor descenso se registra en las etapas 3-4, es decir, en el SL propiamente dicho. En el hombre, la PA del SP no desciende más que la PA del SL, pero se vuelve variable y presenta incrementos transitorios de hasta 40 mm Hg que se superponen a la hipotensión tónica existente. Estos aumentos de PA coinciden con los acontecimientos fásicos del SP. Al despertar, la PA recupera rápidamente su valor inicial, cualquiera que sea la etapa del sueño en la que se produzca y cualquiera que sea la caída tensional ocurrida durante el sueño. La presión de la arteria pulmonar se mantiene estable durante todas las etapas del sueño.

La frecuencia cardíaca se reduce en el SL, particularmente en las etapas 3-4. Durante el SP se vuelve variable, y muestra incrementos relacionados con los cambios fásicos, como son movimientos oculares, sacudidas musculares, etc. El gasto cardíaco se reduce moderadamente en el SL y el SP, y constituye otro elemento que contribuye al descenso tensional citado. Puede producirse una disminución de la PA de un 10% y una disminución de la frecuencia cardíaca de un 6% sin cambios en el gasto cardíaco. En estos casos, la hipotensión del sueño deberá depender de la existencia de una vasodilatación. Existen, además, períodos de vasoconstricción en los músculos esqueléticos durante el SP, y ésta puede ser la causa de los incrementos fásicos que ocurren en esta etapa.

El flujo sanguíneo cerebral

Los resultados de trabajos en seres humanos durante el SL han mostrado con diversas técnicas la existencia de aumentos o disminuciones globales del flujo asociadas a variaciones regionales. Los estudios en seres humanos y animales coinciden en la existencia de un incremento significativo del flujo cerebral en el SP. Se describen aumentos fásicos que se superponen al aumento tónico. Los mecanismos responsables de estos cambios no están claramente caracterizados, aunque existen datos que sugieren que serían respuestas a variaciones metabólicas locales. Por lo tanto, debemos pensar que ciertas regiones recibirían más aporte sanguíneo que otras. Las necesidades metabólicas locales determinarían variaciones locales de flujo. El incremento del flujo cerebral durante el SP estaría al servicio de una redistribución acorde con la función. El registro de la disponibilidad de oxígeno cerebral en gatos estudiados durante el SP muestra una distribución topográfica particular del consumo y el aporte de O_2, que se ha denominado "*sistema de pO_2 del SP*" (Velluti, 1985). Estas grandes oscilaciones de la pO_2 (Fig. 9.8), postuladas como resultado de una disminución del control homeostático local, han sido interpretadas también como una degradación mayor de la glucosa en condiciones anaeróbicas durante los incrementos de actividad neuronal.

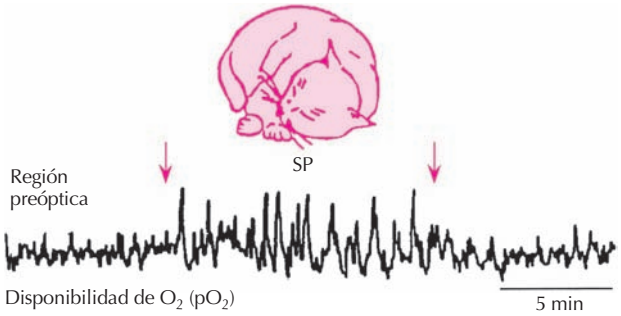


Figura 9.8. Grandes oscilaciones de la pO_2 cerebral del gato durante el sueño paradójico (SP, entre las flechas). El esquema muestra al gato durante el comportamiento característico de este período. El registro se efectuó en el hipotálamo anterior (región preóptica), donde también, mediante registros adecuados, es posible observar un gran incremento de la actividad neuronal unitaria. Este incremento de la actividad asociada a la disminución del control homeostático, postulado durante el SP, es lo que haría oscilar al sistema. (Modificado de Velluti, 1985.)

La vasomotricidad neurogénica es otro elemento que ha sido involucrado en la regulación circulatoria cerebral, aunque este aspecto aún no está suficientemente investigado. El acoplamiento flujo sanguíneo-actividad neuronal es el enfoque más aceptado actualmente, y se considera que el oxígeno es el factor metabólico de mayor relieve. Los últimos datos experimentales referidos a la circulación cerebral apoyarían la hipótesis de una función "restauradora" del sueño (Zoccoli y cols., 2002).

Neuroimagenología

Los estudios realizados en seres humanos mediante tomografía de emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) abren un nuevo campo en la investigación de los procesos del sueño. Maquet (1990; 2000) ha demostrado, con PET y 2-desoxi-D-glucosa marcada, una disminución del metabolismo de la glucosa cerebral durante el SL en un 12% en comparación con la vigilia. El SP produjo un incremento general de 16% en el mismo metabolismo (Fig. 9.9). Éste es un importante dato que apoya el concepto de que el sueño es la consecuencia de un cambio global del funcionamiento del cerebro, de modo que, como se observa en la Figura 9.9, es "otro cerebro" el que actúa en el SL y otro en el SP, ambos funcionalmente diferentes del de vigilia.

La PET en seres humanos ha demostrado que las regiones menos activadas durante el SL están localizadas en: la protuberancia dorsal y mesencéfalo, el cerebelo, el tálamo, los ganglios basales, el hipotálamo, la corteza prefrontal, etc., lo que significa, además, que el resto del encéfalo continúa en funciones. Por otra parte, durante el SP se observó una activación significativa en: el tegmento pontino, algunos núcleos talámicos, el complejo amigdalino, el hipocampo, la corteza cingulada y las cortezas posteriores témporo-occipitales. Estos estudios, aún en curso, anuncian progresos, aunque no nos deben conducir a fraccionar el cerebro como ocurrió a finales del siglo XIX en el apogeo de la frenología.

Cambios respiratorios

Un mecanismo triple controla la ventilación pulmonar durante la vigilia:

1. Un mecanismo metabólico asegura la homeostasis del O_2 y CO_2 arterial a través de informaciones provenientes de los quimiorreceptores centrales y periféricos. Esta información se integra a nivel bulbo-protuberancial y finalmente provoca los

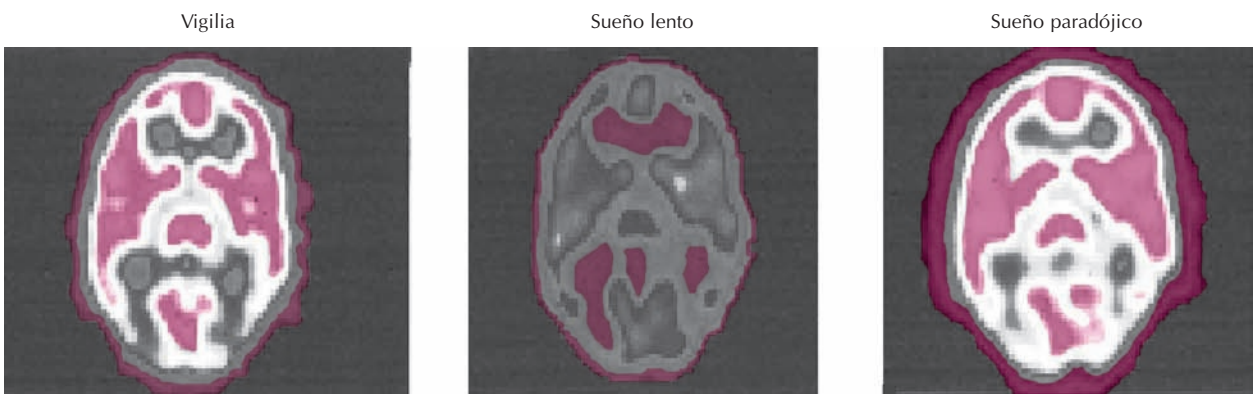


Figura 9.9. Metabolismo cerebral de la glucosa. PET (tomografía de emisión de positrones) de un cerebro humano *in vivo* analizado con *2*-desoxi-D-glucosa marcada. En la imagen real se observan marcadas las regiones más activas, con más neuronas que captaron la glucosa marcada. Se puede apreciar que todo el cerebro, en mayor o menor proporción, está funcionante. Disminuye la actividad general durante el sueño lento para volver a incrementarse durante el sueño paradójico hasta niveles similares a los de vigilia. (Modificado de Maquet, 1990.)

cambios necesarios para activar los músculos respiratorios.
2. El control voluntario permite adaptar la ventilación a las distintas necesidades, como son la fonación, la tos, etc. Este control implica seguramente mecanismos corticales frontales.
3. Durante la vigilia, las motoneuronas espinales que inervan a los músculos respiratorios reciben influjos tónicos que mantienen su nivel de potencial de membrana en un cierto grado de despolarización.

Los cambios respiratorios acaecidos durante el sueño, tanto el SL como el SP, son el reflejo de la supresión de los controles ligados a la vigilia, y se deben también al predominio del control metabólico en el SL y a una disminución de este control en el SP. En esta etapa, se instala un control propio, no homeostático; la ventilación no depende ya del control metabólico. Aún quedan muchas cuestiones no resueltas en relación con los fenómenos respiratorios del sueño.

El adormecimiento y la etapa 2 del SL provocan un ritmo respiratorio inestable con sucesivas hipoventilaciones e hiperventilaciones denominadas "ventilación periódica". En el curso del SL propiamente dicho, etapas 3 y 4, la ventilación se vuelve regular, de mayor amplitud y menor frecuencia respiratoria. En esta etapa se produce un leve descenso del volumen-minuto. Esto se asocia a un cambio en el sentido de disminución del nivel metabólico y a variaciones en el control central de la respiración. La frecuencia y la profundidad respiratorias son relativamente constantes, y la etapa 3-4 es un período estable del punto de vista respiratorio.

El ritmo respiratorio durante el SP se caracteriza por ser más rápido y sobre todo irregular, con episodios apneicos y de hipoventilación. El mecanismo responsable es central, neural, y se le agrega la hipotonía muscular, que tiene un doble efecto: por un lado disminuye la fuerza de expansión de la caja torácica; por otro, aumenta la resistencia de las vías aéreas superiores al paso del aire. El diafragma mantiene una actividad irregular.

La dualidad de origen de los cambios respiratorios observados nos obliga a controlar poligráficamente ambos polos funcionales; debemos conocer la permeabilidad de la vía aérea, su grado de resistencia (control del paso de aire por las narinas o la boca) y, además, las alteraciones del ritmo de origen central que se reflejarán en los movimientos diafragmáticos. Las apneas patológicas, que se producen durante el sueño, de causa central o no, pueden provocar una hipersomnia diurna en el adulto. En niños pequeños, podrían ser una de las causas de graves trastornos (muerte súbita del lactante).

Funciones endocrinas

Son varias las hormonas que se segregan siguiendo el ritmo que marca el ciclo sueño-vigilia. Las concentraciones de la mayoría de las hormonas presentan fluctuaciones que recurren de manera episódica. El eje hipotálamo-hipofisario es el responsable de la conexión entre los procesos nerviosos del sueño y su expresión hormonal. Este sector neural, encargado de regular funciones tales como las emociones, los instintos, la sexualidad, etc., es el que, de alguna manera, recibe "órdenes" de niveles superiores, que organizan los aspectos endocrinos del complejo fisiológico que llamamos sueño.

La forma en la que el ciclo sueño/vigilia influye sobre un sistema endocrino ha sido subdividida en tres tipos básicos:

1. Hormonas influidas por una etapa particular del sueño, como la hormona del crecimiento (GH), relacionada con una fase del SL.
2. Hormonas muy influidas por el sueño como un todo, como la prolactina y la tirotropina (TSH).
3. Hormonas escasamente influidas por el sueño, como la corticotropina (ACTH), el cortisol y la melatonina.

GH. La hormona de crecimiento, esencial para el desarrollo del organismo, obedece a un ciclo secretor íntimamente ligado a la fase de SL, principalmente al primer episodio de la etapa 4. El SL facilita la secreción de GH, pero no es imprescindible para que ésta suceda; el 70% de los pulsos secretores de la GH se asocian a episodios de SL (Fig. 9.10, A).

Si se retrasa o impide el SL, esta hormona no se segrega en cantidades apreciables, mientras que si se facilita el SL, mediante el ejercicio físico por ejemplo, la hormona se libera en cantidades elevadas. En niños y adultos con SL prolongado, se obtienen episodios secretores de gran magnitud. En el anciano, coincidiendo con la disminución normal de SL, la hormona no se segrega o lo hace de forma mínima, y en análisis realizados en vigilia se han obtenido sólo pequeñas cantidades.

Los episodios de SP ocurren predominantemente durante la fase de descenso de los pulsos secretores de GH o en su nadir. Durante esta etapa se observaron muy pocos episodios secretores y de muy escasa entidad.

Renina. Esta hormona, que es clave en el sistema renina-angiotensina, muestra oscilaciones nocturnas asociadas a los ciclos de sueño, SL-SP.

Prolactina. Esta hormona representa el mejor ejemplo de un ritmo secretor nítidamente relacionado con el sueño. Episodios secretorios de gran amplitud observados durante el sueño nocturno aparecen durante el día cuando el sueño se hace diurno. La prolactina es una hormona que interviene en la función sexual y en la lactancia con ritmo secretor ligado al sueño; a medida que avanza la noche, aumenta su concentración en el plasma, incrementándose también durante el sueño diurno. En cambio, los resultados que relacionan los pulsos secretorios de prolactina y la estructura interna del sueño son conflictivos.

TSH. La tirotropina aumenta al anochecer y presenta un pico secretor alrededor del comienzo del sueño y un decremento subsiguiente durante la noche y el día siguien-

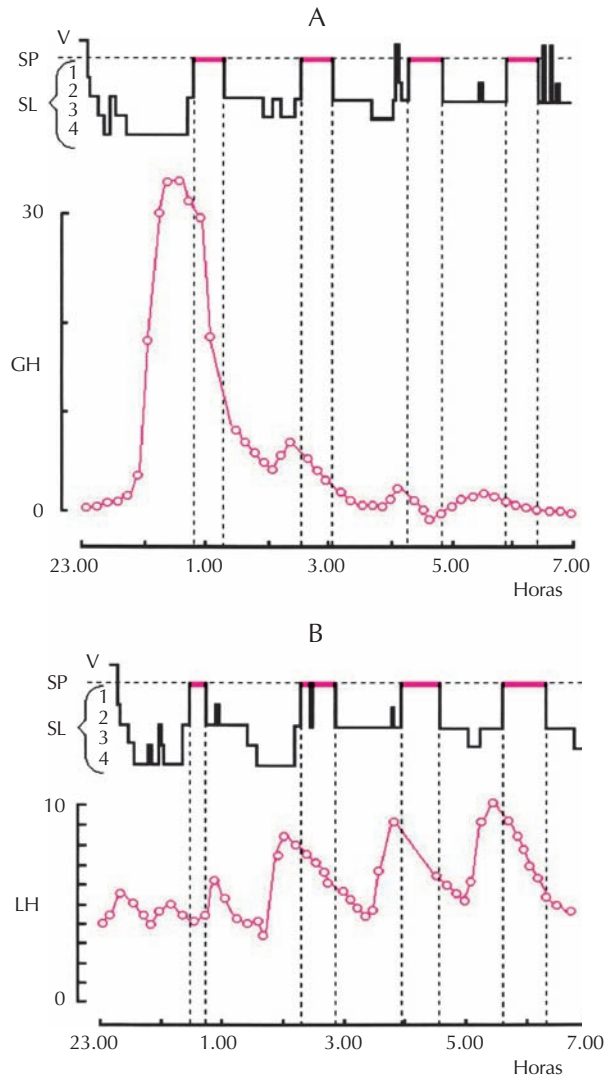


Figura 9.10. Ejemplos de ritmo secretor hormonal en una noche de sueño humano. En la parte superior de A y B se esquematizan dos hipnogramas. Las líneas punteadas verticales delimitan los períodos de sueño paradójico en color (SP). *A*. Perfil típico de la secreción de hormona de crecimiento (GH) en el ser humano. El episodio secretor principal se asocia a la primera etapa 4 del SL. *B*. Secreción nocturna de hormona luteinizante (LH). En el 97% de los casos las fases descendentes de los pulsos secretores de esta hormona coinciden con un episodio de SP. SL, sueño lento. V, vigilia. (Modificado de Brandenberger, 1993.)

te. Se ha observado recientemente la asociación sistemática entre el SL y la fase decreciente de los pulsos de TSH, lo que sugiere que algún mecanismo específico de esta etapa del sueño podría modular los niveles de TSH del plasma; también se ha postulado lo contrario: los incrementos en los niveles de TSH en el plasma prevendrían la aparición del SL. Durante el SP se observan incrementos o decrementos de los niveles de TSH sin que se hayan demostrado influencias mutuas.

LH y testosterona. El comportamiento secretor pulsátil de las gonadotropinas es marcado y ha sido bien demostrado. También se ha observado la existencia de variaciones circadianas de la secreción de gonadotropinas. Los estudios de LH han dado resultados variables, dependiendo de los sujetos a quienes se les realizaban las medidas (puberales/prepuberales, adultos, varones o mujeres). El SP ocurre en la fase de descenso de los pulsos secretorios de LH (97% de los casos; Fig. 9.10 B).

La secreción de testosterona no está influida directamente por el sueño y no se encuentra relacionada en particular con ninguna de sus fases.

ACTH y cortisol. Se han observado recientemente niveles secretorios crecientes y también decrecientes en la fase de SP.

La correlación de fases específicas del sueño con la secreción de cortisol ha dado resultados variables. En un estudio reciente en el que se analizó el cortisol después de 4 horas de privación de sueño (de manera que el comienzo del sueño coincidía con una elevada secreción adrenal), se pudo observar que el SL se relacionaba generalmente con una disminución de los episodios secretores; los episodios de incremento no se relacionaron con ninguna fase particular del sueño.

El 73% de los SP estudiados reveló que éste ocurrió siempre con niveles de cortisol en estado estable ó decreciente. Esto se correlaciona bien con los descensos de ACTH asociados a los comienzos del PS.

En conjunto, los resultados más recientes muestran:

a) Relaciones diversas entre las secreciones hormonales y el sueño. b) El ciclo sueño-vigilia es un factor dominante en la secreción de prolactina y TSH. c) Otros sistemas endocrinos, como el formado por la ACTH y el cortisol, dependen de un oscilador circadiano endógeno propio. d) Existen relaciones bien definidas entre el ciclo SL-SP y los episodios secretores pulsátiles de la GH. e) El SL aparece invariablemente en la fase de descenso de los episodios secretorios de TSH y cortisol. f) Al comienzo, el SP se asocia a una reducción de la secreción de prolactina, pero durante el SP pueden ocurrir tanto incrementos como descensos de esta hormona.

Todo parece indicar que la pulsatilidad del sistema endocrino está dirigida por un complejo reloj ultradiano que no recibe influencias directas del SP. Finalmente, debemos mencionar que se desconoce el significado funcional de las diversas relaciones temporales observadas.

La temperatura corporal

La vigilia se caracteriza por una interacción constante de los mecanismos hipotalámico y cortical de control de la temperatura corporal. En el paso al SL se produce una inactivación del control cortical y se liberan, por lo tanto, los mecanismos automáticos. Durante el SP, la situación adquiere otras características; en este estadio ambas formas de regular la temperatura están suspendidas. No existe producción de calor; contribuyen a esto la disminución del tono muscular y la falta de temblor. La temperatura corporal cae a lo largo de la noche y los niveles más bajos

se alcanzan en las últimas horas de sueño. Los incrementos de la temperatura de la piel coinciden con los períodos de SP en el declinar general citado.

La correlación entre la temperatura corporal y la ambiental se produce de manera tal que se puede suponer que en el SL se mantiene la homeotermia, mientras que durante el SP el animal pasa a un estado similar al de un poiquilotermo transitorio (Fig. 9.11).

Cambios en otras funciones

Funciones renales

Durante el sueño ocurren disminuciones de la filtración glomerular, el volumen de orina y la excreción de sodio, potasio y calcio. Los cambios del nivel de la hormona antidiurética no son responsables de los cambios relacionados con el sueño en la función renal. La cantidad de orina excretada durante el SL es menor que durante la vigilia, y su concentración es mayor. Durante el SP aumenta aún más la concentración urinaria y disminuye más la excreción.

Funciones digestivas

En los seres humanos cuyo aparato digestivo es normal algunos estudios muestran disminuciones de la acidez gástrica durante el sueño, en tanto que en pacientes con úlceras duodenales se comprueba un aumento de la secreción ácida del estómago. La secreción ácida elevada no se produce en relación con ninguna etapa particular del sueño. Los registros de la motilidad intestinal presentan resultados conflictivos hasta el presente; la motilidad del esófago está disminuida.

Funciones sexuales

La erección o tumescencia del pene ocurre durante la etapa de SP, aunque en adolescentes no está sólo confinada a esta etapa. Esto se ha comprobado en seres humanos de edades comprendidas entre los 3 y los 79 años. Aunque su papel funcional sigue siendo desconocido, la presencia o ausencia de erección durante el sueño se utiliza para el diagnóstico diferencial entre impotencia orgánica y psicogénica. De igual forma, en la mujer se observan erecciones clitoridianas e incremento del flujo sanguíneo vaginal.

La homeostasis

La existencia de mecanismos homeostáticos, reguladores de todas las funciones, ya fue postulada por Cannon en 1929. En ciertos estados particulares, como son grados extremos de vigilia activada, se ha propuesto recientemente la puesta en marcha de operaciones no homeostáticas. Los mecanismos reguladores llegan a sobrecargarse más allá de sus posibilidades. Estas desviaciones del rango homeostático pueden ser compensadas durante la vigilia, restableciéndose el equilibrio funcional.

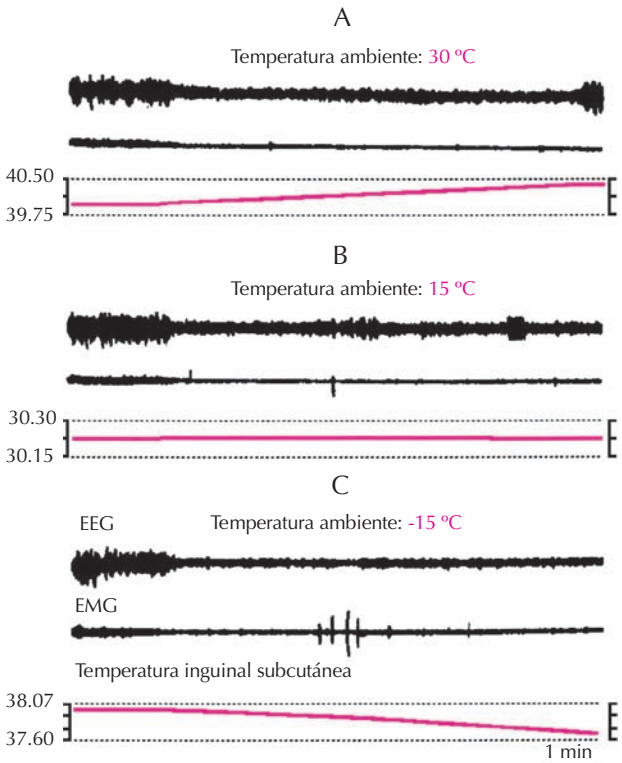


Figura 9.11. Cambios en la temperatura corporal durante el sueño paradójico. *A.* A temperatura ambiente alta (30 °C), la temperatura corporal asciende durante el sueño paradójico. *B.* A temperatura ambiente moderada (15 °C), la temperatura corporal se mantiene aproximadamente estable. *C.* A temperatura ambiente muy baja (-15 °C), la temperatura corporal desciende durante el sueño paradójico. EEG, electroencefalograma; EMG, electromiograma. (Modificado de Parmeggiani, 1980)

El estudio de la fenomenología del sueño ha demostrado la existencia de una neta disociación funcional de los mecanismos de control; dichos mecanismos son funcionantes durante el SL y están ausentes en el estadio de SP. Como resultado, muchas funciones básicas, como la PA, la respiración, la temperatura, etc., quedan fuera del estricto control homeostático y se alteran sus valores habituales. Por ejemplo, la temperatura corporal cae durante el SP y se hace dependiente de la temperatura ambiental, y el animal se transforma en un poiquilotermo transitorio (Fig. 9.11). Más aún, en ciertas regiones, la disponibilidad de oxígeno cerebral local (pO_2) en el gato muestra también una forma intensamente oscilatoria, inestable, durante el SP (Fig. 9.8), y escapa probablemente también a la regulación homeostática que, respecto de la pO_2 encefálica, se muestra muy eficaz en el SL y en la vigilia tranquila. No podemos aún explicar por qué es necesaria una etapa del sueño fuera de los controles homeostáticos habituales. ¿Qué función o funciones debe cumplir el SP que exige tales condiciones?

Una hipótesis sobre el fraccionamiento del sueño paradójico

La organización general del sueño nocturno se basa, en esencia, en períodos predominantes de SL en la primera parte de la noche con apariciones periódicas de SP. Este último tiende a predominar en la segunda parte de la noche, pero siempre fraccionado, y alterna inevitablemente con etapas de SL y con despertares. Teleológicamente, las desviaciones de los valores habituales de ciertas funciones básicas y vitales, por ejemplo el ritmo cardíaco y respiratorio, etc., no podrían prolongarse indefinidamente, lo que se convierte en un factor limitante de la duración de los períodos de SP. El tiempo que puede permanecerse en SP es, por lo tanto, limitado. La hipótesis que proponemos para explicar esta arquitectura particular del sueño de una noche estaría basada precisamente en la imposibilidad de que el individuo pueda pasar largos períodos de tiempo sin adecuados controles homeostáticos de sus funciones vitales. Los sistemas internos de seguridad nos harían volver a estados con un buen control homeostático para, transcurrido cierto tiempo, volver a otro episodio de SP y cumplir su aún enigmática y al parecer imprescindible función.

POSIBLES FUNCIONES DEL SUEÑO

Aún desconocemos por qué y para qué dormimos. No obstante, sabemos que todas las funciones del cerebro y del organismo en general están influidas por la alternancia de la vigilia y del sueño. Las hipótesis más corrientes en la actualidad sobre las funciones biológicas del sueño se pueden agrupar de la forma siguiente:

Recuperación y restauración

La hipótesis de que el sueño sirve para recuperar y restaurar los procesos bioquímicos y fisiológicos que son previamente degradados durante la vigilia es aparentemente muy lógica y, por lo tanto, muy aceptada. Sin embargo, con el alargamiento del sueño o con un desplazamiento del ciclo se observan trastornos similares a los que provoca la pérdida de sueño.

El aumento de la hormona de crecimiento durante el SL del ser humano apoyaría la hipótesis del sueño como restaurador. Sin embargo, otras especies, como los monos rhesus (*Macaca mulatta)* o los perros, no muestran esta correlación temporal.

El SL podría estar más estrechamente relacionado con la plasticidad cerebral que con la restauración del organismo en su totalidad. Recientemente ha sido propuesto que el aprendizaje mejora cuando es seguido de una noche de sueño.

En la especie humana existe una correlación positiva entre la duración de la vigilia previa y la duración del sueño posterior. Sin embargo, en otras especies este hecho no está claro. Por ejemplo, las ratas expuestas a luz constante y privadas mecánicamente de sueño total por períodos de 45 días mostraron un incremento masivo del SP sin efectos consistentes sobre el SL.

Los efectos del ejercicio sobre el sueño subsiguiente no avalan la hipótesis de la restitución del cuerpo en general. En contraposición, el ejercicio efectuado en las horas previas al sueño provoca demoras en la instalación del mismo, lo que podría provocar un desfase del ritmo circadiano.

Conservación energética

El SL reduce el metabolismo y la temperatura corporal durante la inactividad, compensando el alto costo energético de la termogénesis.

La reducción del metabolismo durante el sueño es de alrededor del 10% con respecto de los niveles basales de vigilia. No obstante, la conservación de energía puede ser mayor a bajas temperaturas. El descenso del metabolismo desde el comienzo del sueño en un sujeto humano desnudo expuesto a una temperatura ambiente de 21 °C puede llegar al 40%.

Se han publicado numerosas especulaciones respecto a las posibles funciones del SP. Los datos de la ontogenia, con su gran componente de SP en los primeros tiempos de la vida, son los que dan base a alguna función de esta etapa durante la maduración.

Como conclusiones generales, podemos agregar que parece evidente que la función primordial del SL y del SP es aún desconocida. Está demostrado que el objetivo final del sueño en general no es el de proporcionar un período de reposo al sistema muscular, los órganos viscerales, el sistema nervioso autónomo, la médula espinal, etc. Más aún, no se puede hoy decir cuáles son las funciones del sueño, pero de acuerdo con lo que hemos visto, deben ser muy variadas y seguramente no postergables.

BIBLIOGRAFÍA

Brandenberger G. Episodic hormone release in relation to REM sleep. *J Sleep Res* 1993; 2:193-198

Cardinali DP *et al*. *Relojes y calendarios biológicos*. Buenos Aires, Fondo de Cultura Económica, 1992.

Franzini C. Brain metabolism and blood flow during sleep. *J Sleep Res* 1992; 1:3-36.

Greenberg JH. Sleep and the cerebral circulation. En: Orem H, Barnes Ch. New York (ed). *Physiology in Sleep*. Academic Press, 1980, 57-94.

Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2003; 4:649-661.

Hernández-Peón R *et al*. Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behavior. *Exp Neurology* 1963; 8:93-111.

Hess WR: Der Schlaf. *Klin Wschr* 1933; 12:129-134.

Jouvet M. Paradoxical sleep. A study of its nature and mechanisms. En: Akert K, Bally C, Shadé JP. Amsterdam (ed). *Sleep Mechanisms, Progress in Brain Research*. Elsevier, 1965; 20-62.

Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. En: Orem H, Barnes Ch. (ed). *Physiology in Sleep*. New York, Academic Press, 1980; 1-55.

Maquet P *et al*. Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [^{18}F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Res* 1990; 513:136-143.

Maquet P. Functional neuroimaging of normal sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res* 2000; 9:207-231.

Steriade M, McCarley RW. Brainstem control of wakefulness and sleep. New York, Plenum Press, 1990.

Marks GA *et al*. A functional role for REM sleep in brain maturation. *Behav Brain Res* 1995; 69:1-11.

McCarley RW, Hoffman EA. REM sleep dreams and the activation-synthesis hypothesis. *Am J Psychiatry* 1981; l38:904-912.

Moruzzi G: The functional significance of sleep with particular regard to the brain mechanisms underlying consciousness. En: Eccles JC. *Brain and conscious experience*. Berlin, Springer, 1966; 345-388.

Morrison AR, Reiner PB. A dissection of paradoxical sleep. En: McGinty D, Drucker-Colin R, Morrison AR, Parmeggiani PL (eds.). *Brain Mechanisms of Sleep*. New York, Raven Press, 1985; 97-110.

Parker DC *et al*. Endocrine rhythms across sleep wake cycles in normal young men under basal state conditions. En: Orem H, Barnes Ch (eds.). *Physiology in Sleep*. New York, Academic Press, 1980; 146-179.

Parmeggiani PL. Temperature regulation during sleep: a study in homeostasis. En: Orem H, Barnes Ch (eds.). *Physiology in Sleep*. New York, Academic Press, 1980; 97-143.

Pedemonte M *et al*. Auditory deprivation modifies sleep in the guinea-pig. *Neurosci Lett* 1996; 233:1-4.

Pedemonte M, Peña JL, Velluti, RA. Firing of inferior colliculus auditory neurons is phase-locked to the hippocampus theta rhythm during paradoxical sleep and waking. *Exp Brain Res* 1996; 112:41-46.

Pedemonte M. El ritmo theta del hipocampo: un organizador temporal de la información sensorial y autonómica en la vigilia y el sueño. *Vigilia-Sueño (España)* 2002; 14:73-85.

Sullivan CE. Breathing in sleep. En: Orem H, Barnes Ch (eds.). *Physiology in Sleep*. New York, Academic Press, 1980; 213-272.

Szymusiak R. Magnocellular nuclei of the basal forebrain: substrates of sleep and arousal regulation. *Sleep* 1995; 18:478-500.

Velluti RA, Hernández-Peón R. Atropine blockade within a cholinergic hypnogenic circuit. *Exp Neurology* 1963; 8:20-29.

Velluti RA. An electrochemical approach to sleep metabolism. A pO_2 paradoxical sleep system. *Physiology and Behavior* 1985; 34:355-358.

Velluti RA. A functional viewpoint on paradoxical sleep-related brain regions. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam* 1988; 38:99-115.

Velluti RA. Interactions between sleep and sensory physiology. A review paper. *J Sleep Res* 1997; 6:61-77.

Velluti RA. Procesamiento de la información auditiva en vigilia y sueño. *Vigilia-Sueño (España)* 2002; 14:87-98.

Velluti RA, Pedemonte M. *In vivo* approach to the cellular mechanisms for sensory processing in sleep and wakefulness. *Cell Molecular Neurobiology* 2002; 22:501-516.

Zoccoli *et al*. The cerebral circulation during sleep: regulation mechanisms and functional implications. *Sleep Medicine Rev* 2002; 6:443-455.

Capítulo 10

Sistema límbico

José María Delgado García

- Introducción
- Anatomía funcional del sistema límbico
- Integración central de las funciones hormonales y neurovegetativas
- Bases neuronales de la emoción y de la motivación
- Funciones específicas del sistema límbico
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La difícil caracterización anatómica y funcional del **sistema límbico** como el conjunto de estructuras neuronales que genera la conducta emocional se debe a dos razones principales. Un primer aspecto es el carácter personal y subjetivo de emociones y motivaciones, que hace inverosímil cualquier intento de generalización. Una segunda complicación es la falta de acuerdo para definir qué regiones cerebrales forman el sistema límbico, y qué características funcionales comparten para agruparlas, precisamente, bajo la denominación de *sistema*.

Un elemental principio evolutivo sugiere que aquellos comportamientos adaptados al entorno físico o al ambiente social tienden a perpetuarse, al igual que debe ocurrir con los circuitos neuronales que los hacen posibles. Para MacLean, sobre el **cerebro visceral y apetitivo** de los reptiles primitivos, se añadió un **cerebro emocional**, cuyas funciones serían asumidas, finalmente, por el sistema límbico de aves y, sobre todo, mamíferos. El sistema límbico determina la aparición de un **mundo interno**, concepto éste superpuesto en parte, pero no equivalente, al de medio interno. El mundo interno no se fundamenta en la presencia de interoceptores o en el desarrollo de mecanismos homeostáticos, sino en la elaboración de señales internas de identidad. Por ejemplo, ser capaz de inhibir determinados deseos (rehuir una fuente de alimento ante la presencia de un predador) es la expresión conductual de la existencia de circuitos internos capaces de generar estados en los que la información procedente de exteroceptores e interoceptores se somete a un escrutinio frente a memorias o planes no meramente contingentes o inmediatos. En este sentido, el sistema límbico sería un poderoso inhibidor de deseos y necesidades relacionadas con la supervivencia del individuo, en función de las condiciones del medio interno y del medio externo (físico y social).

El concepto de **emoción** tiene, por su parte, una doble vertiente. En primer lugar, se puede considerar un **aspecto interno**, personal, que en la especie humana toma además un carácter cognitivo, y un **aspecto externo**, conductual, que sirve de clave o señal a miembros de la misma especie, o de especies relacionadas.

El extraordinario desarrollo en aves y mamíferos de las estructuras que se incluyen en el concepto de sistema límbico estaría muy ligado, por otra parte, al cuidado de la prole, característica más que peculiar de estas especies. Este hecho singular permite una prolongación de los estadios infantiles y juveniles en contacto directo con el medio externo. Es bien conocido que la persistencia de rasgos infantiles, así como la detección de los mismos, desencadena mecanismos inhibidores de la agresión, probablemente relacionados con la aparición y desarrollo del sistema límbico (Fig. 10.1).

Como se podrá observar en las páginas que siguen, el sistema límbico se caracteriza por el elevado número de **circuitos neuronales** que en él se inscriben. En este sentido conviene tener en cuenta las consideraciones siguientes. En primer lugar, la misma estructura puede formar parte de circuitos distintos, de igual modo que un mismo circuito puede procesar informaciones distintas e, incluso, contrapuestas. En segundo lugar, cada relevo o estación neuronal en un circuito supone una transformación de la información y, al mismo tiempo, se puede constituir en un punto nodal al que se puede acceder desde orígenes, funciones o necesidades distintas. Estos circuitos no son necesariamente neuronales en exclusiva. Existen sistemas hormonales que pueden cumplir misiones de distribución de información simultánea y rápida a según qué órganos, aparatos y sistemas en función de las necesidades del momento. Ejemplo de esto último es la **reacción de alerta** en la que intervienen mecanismos neuronales y hormonales.

Otro aspecto a tener en cuenta es el papel del sistema límbico como inhibidor selectivo de impulsos y necesidades básicas, inmediatamente relacionadas con la supervivencia. La **inhibición selectiva** de determinados circuitos de carácter no topográfico, sino relativos al archivo de memorias cargadas de significado interno, puede impedir la activación de (demasiadas) vías laterales y permitir, así, la creación exclusiva de las asociaciones temporoespaciales pertinentes (aprendizaje emocional, vivencias). La dispersión lateral en circuitos altamente interconectados llevaría a fenómenos de resonancia, superabundancia o bloqueo (ideas obsesivas, crisis epilépticas, ansiedad). Desde una perspectiva fisiológica, el sistema límbico está capacitado

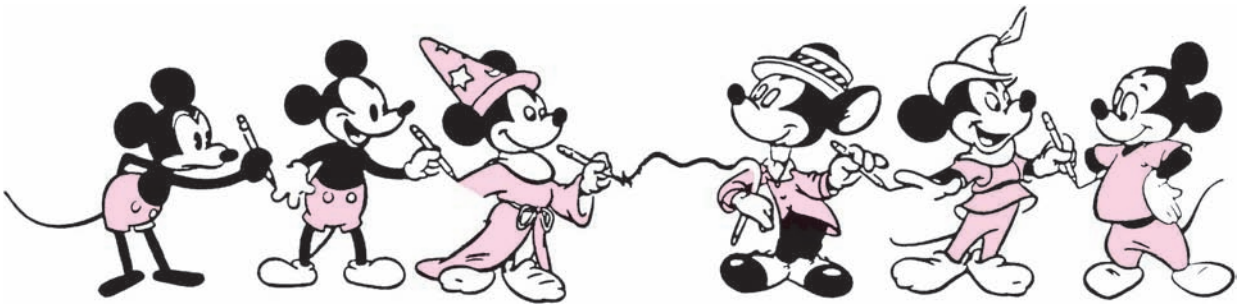


Figura 10.1. Evolución del dibujo del ratón Mickey en el transcurso de 50 años. La infantilización de sus rasgos (mayor tamaño relativo de ojos y cabeza, por ejemplo) coincidió con un carácter más blando e inofensivo de su conducta, ampliando, probablemente, el número de sus adeptos. (Copyright de Walt Disney Productions.)

para llevar a buen término tareas de este tipo, ya que en él se repite hasta la saciedad el esquema básico, presente en tantas otras estructuras cerebrales, de que fuentes de información distintas, de carácter complementario u opuesto, se confrontan en la misma estructura o punto nodal, a través de circuitos entremezclados.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL SISTEMA LÍMBICO

En 1878, Broca denominó **lóbulo límbico** al anillo de tejido cortical que rodea el hilio de cada hemisferio cerebral. Dicho anillo o limbo está formado por el **giro del cíngulo**, el **giro subcalloso**, el **giro parahipocámpico** y la **formación del hipocampo**, así como por otras estructuras corticales relacionadas con la vía olfatoria. Todas estas estructuras, agrupadas también bajo el nombre de rinencéfalo, se supusieron relacionadas con la olfacción. En 1952, MacLean propuso que el lóbulo límbico, junto con determinados núcleos subcorticales, está relacionado más bien con la elaboración y la expresión de las emociones. Los componentes subcorticales del sistema límbico son la **amígdala**, el **área septal**, el **núcleo accumbens**, el **epitálamo** (habénula), el **núcleo anterior del tálamo** y parte de los ganglios basales, como la **sustancia innominada** y la **región palidal ventral**. A esta larga relación se suele incorporar el **hipotálamo**, como vía final común de salida de todo el sistema, y la **corteza orbitofrontal** como lo opuesto, es decir, como la porción de neocorteza que interviene más directamente en el sistema límbico (Fig. 10.2). Aunque no hay un completo acuerdo acerca de la composición anatómica del sistema límbico, se acepta que un conjunto de estructuras localizadas en la porción medial del telencéfalo, altamente interconectadas entre sí, comparten proyecciones directas al hipotálamo, regulando, por tanto, los mecanismos neuroendocrinos, autónomos y conductuales asociados con esta porción del diencéfalo (Fig. 10.3).

Amígdala

La amígdala es un complejo de núcleos y áreas corticales especializadas que se localiza en la porción rostromedial del lóbulo temporal. Está formada por los núcleos **cortical**, **medial** y **central**, por el **complejo basolateral** y por la **corteza periamigdalina**. Estos núcleos están ampliamente conectados entre sí y, además, presentan conexiones específicas con otras estructuras límbicas (Fig. 4). Por ejemplo, el núcleo central está muy relacionado anatómica y funcionalmente con el hipotálamo lateral y con diversas estructuras del tronco del encéfalo, como el núcleo del tracto solitario y el núcleo parabraquial, los cuales, a su vez, participan en funciones gustativas, cardiorrespiratorias y viscerales. Los núcleos cortical y medial y la corteza periamigdalina reciben afe-

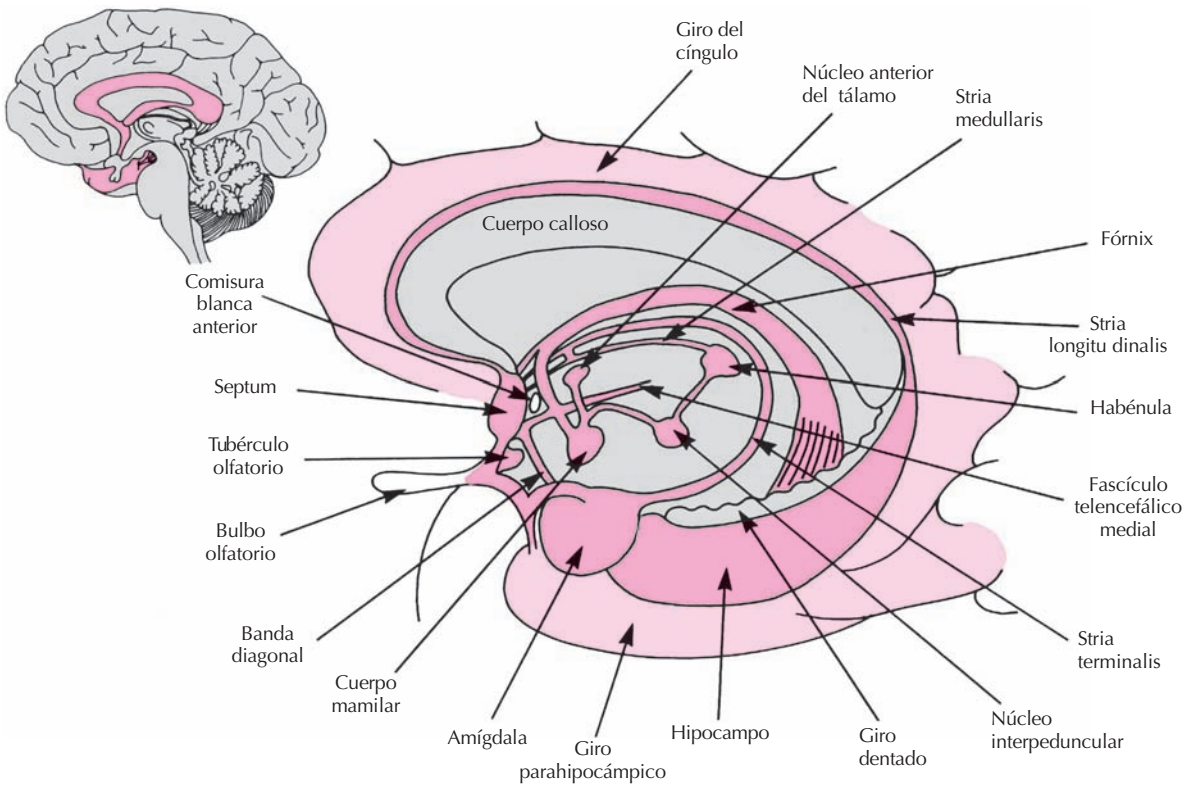


Figura 10.2. Estructuras corticales y subcorticales que componen el sistema límbico.

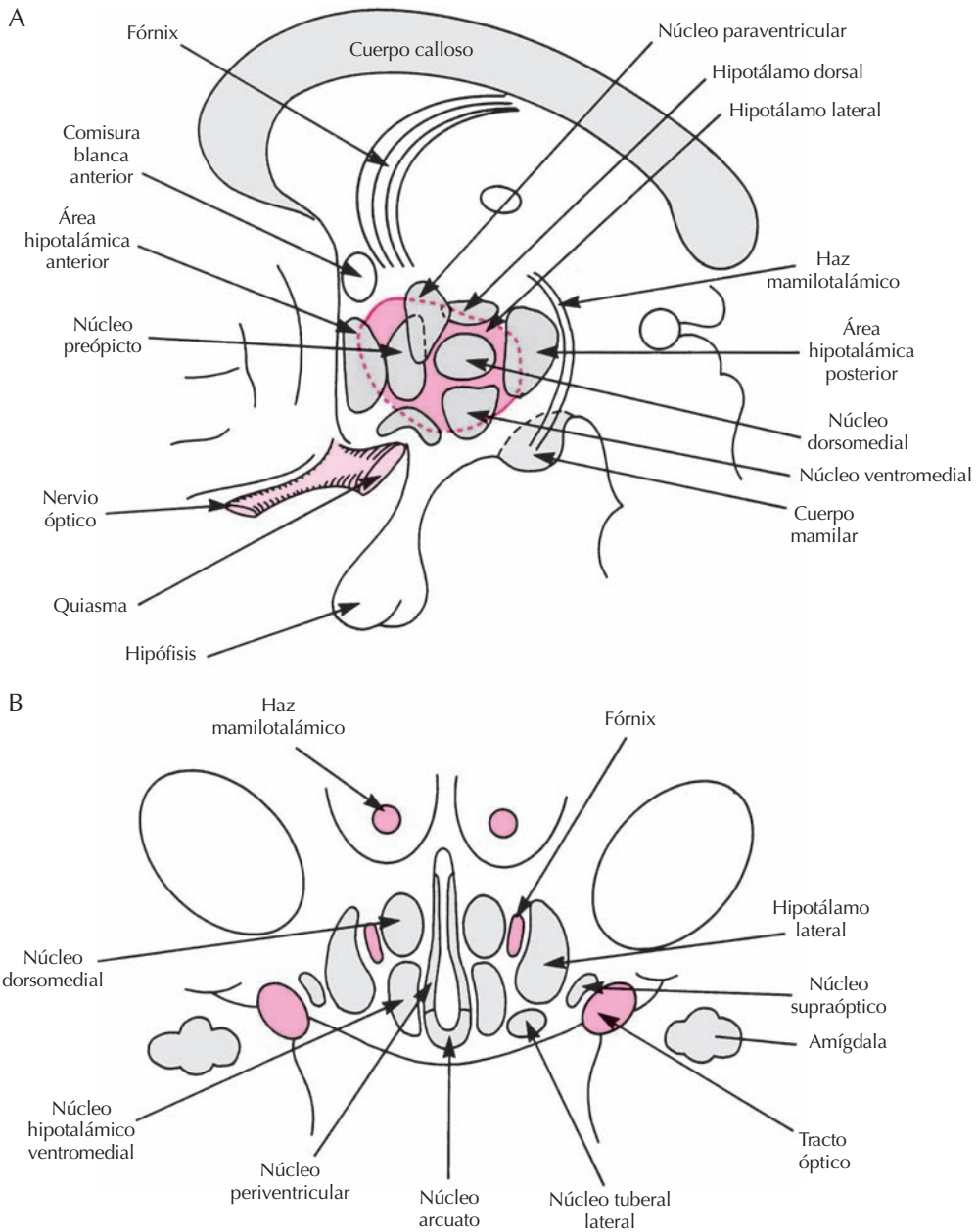


Figura 10.3. Localización de los principales núcleos que componen el hipotálamo. En *A* se muestra una visión lateral y en *B* una sección coronal.

rencias desde el bulbo olfatorio principal y accesorio y proyectan a la corteza olfatoria. La porción basolateral, más moderna desde el punto de vista filogenético, recibe aferencias de áreas corticales de asociación, sobre todo del giro temporal inferior (visual), del giro temporal superior (acústico) y del lóbulo de la ínsula (somatosensorial). Está también muy relacionada con la corteza prefrontal orbitomedial y con el núcleo dorsomedial del tálamo. En conjunto, los núcleos amigdalinos proyectan, a través de la *stria terminalis* y de la vía ventral, a diversas zonas del hipotálamo, aparte de a otras estructuras corticales y subcorticales (Fig. 10.4).

Formación del hipocampo y corteza límbica

La formación del hipocampo es una porción de la corteza cerebral que forma una especie de cuerno a lo largo de la curvatura del ventrículo lateral. Se subdivide en **hipocampo propiamente dicho**, o asta de Ammon, **giro dentado** y **complejo subicular**. Las aferencias a la formación del hipocampo proceden de la corteza entorrinal, del hipocampo contralateral y de estructuras subcorticales como el *septum* medial, ciertos núcleos del rafe y el *locus caeruleus* del tronco del encéfalo. El hipocampo proyecta de vuelta a la región subicular y ésta, a su vez, lo hace sobre

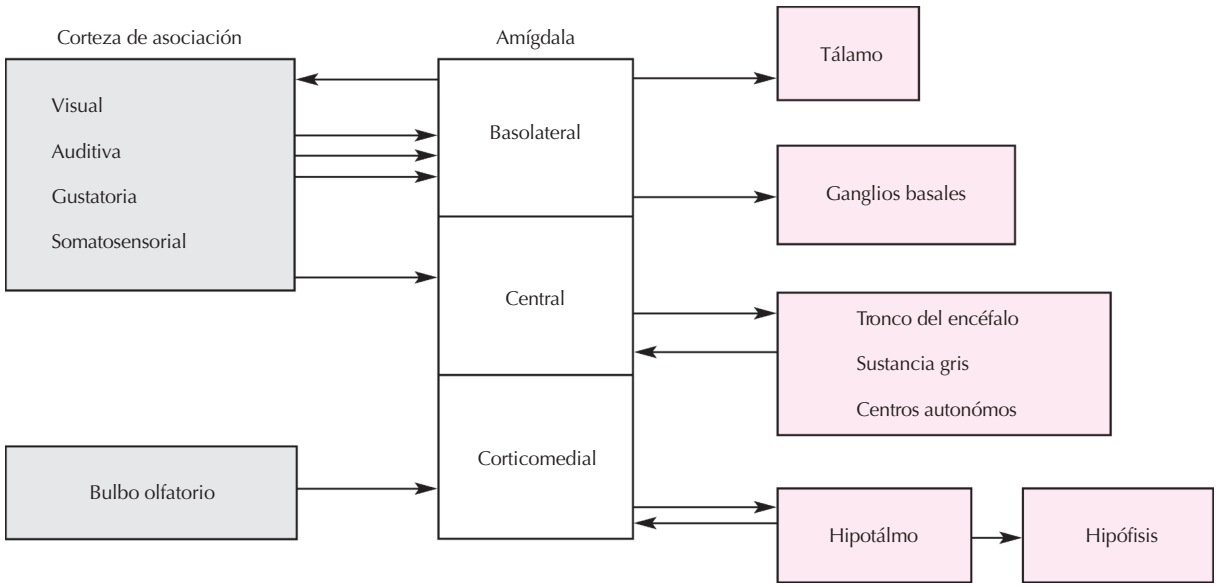


Figura 10.4. Diagrama de las principales vías aferentes y eferentes del núcleo amigdalino.

otras áreas corticales, el tálamo anterolateral, los cuerpos mamilares, los núcleos ventromedial y anterior del hipotálamo y el *septum* lateral. A través del fórnix, el hipocampo proyecta sobre el *septum* lateral (Fig. 10.5).

El resto de la **corteza límbica de asociación** se muestra en la Figura 10.2, y sus principales conexiones anatómicas se presentan en la Figura 10.6.

Circuitos límbicos

En 1937, Papez describió un circuito neuronal que, por vez primera, ponía en conexión los componentes expresivos de los fenómenos emocionales con los componentes cognitivos propios del mundo interior, es decir, los sentimientos. Como se muestra en la Figura 10.7A, el **circuito de Papez** relaciona el hipotálamo, es decir la (supuesta) vía final común de los afectos, con la corteza límbica, o asiento de la generación de los estados emotivos. Este circuito límbico **medial** se complementó por otro **basolateral**, propuesto por Yakolev en 1948. Este último circuito (Fig. 10.7B) pone en relación el hipotálamo, a través de la amígdala, con la única porción de la neocorteza relacionada directamente con el sistema límbico, es decir, la corteza prefrontal orbitaria. A estos dos circuitos, que se pueden considerar como clásicos, se ha sumado con posterioridad una lista casi interminable de relaciones anatomofuncionales entre estructuras límbicas y paralímbicas.

A finales del siglo XIX, Jackson propuso que una función determinada está representada muchas veces a niveles distintos del sistema nervioso. Los niveles más altos, habiendo aparecido más tarde, median la función de una forma más precisa que los niveles inferiores. Además, son excitados más fácilmente y suelen tener una acción inhibidora sobre los niveles inferiores. Por ello, la lesión de los niveles superiores libera a los inferiores de dicha inhibición y permite su expresión conductual. Con esta idea jerárquica *in mente*, MacLean propuso en los años cincuenta que el cerebro de los mamíferos actuales es la suma de **tres cerebros superpuestos**, adquiridos a lo largo de la evolución (Fig. 10.8). Un primer **cerebro protorreptiliano**, vegetativo o instintivo, formado por porciones superiores de la médula espinal y parte del tronco del encéfalo y de los ganglios basales, hizo posible el desarrollo de los comportamientos instintivos relativos al establecimiento de territorios, busca de refugios, caza y apareamiento, es decir, funciones relacionadas con la supervivencia. El **cerebro de los paleomamíferos**, emocional o límbico, sería superior jerárquicamente al anterior, por lo que tendría la opción de suspender o bloquear su activación. El conocimiento de uno mismo se originaría de la posibilidad de inhibir pautas conductuales heredadas o de suprimir secuencias de conducta aprendidas previamente, generando así un bloqueo o contención de pulsiones primitivas. Esta memoria interna que se va elaborando es mezcla de opciones propias y de información procedente del medio externo e interno. Por último, el **cerebro de los neomamíferos** estaría formado por estructuras neocorticales y sería el responsable del análisis frío (no emocional ni contingente) y en detalle de las características del medio externo. Este último cerebro operaría así libre de las señales (o el ruido) generadas en el mundo interior. En cualquier caso, el comportamiento es único, y resultado del trabajo combinado de los tres sistemas. Aunque esta teoría está lejos de una confirmación experimental plena, no deja de ser sugestiva y por eso se menciona aquí.

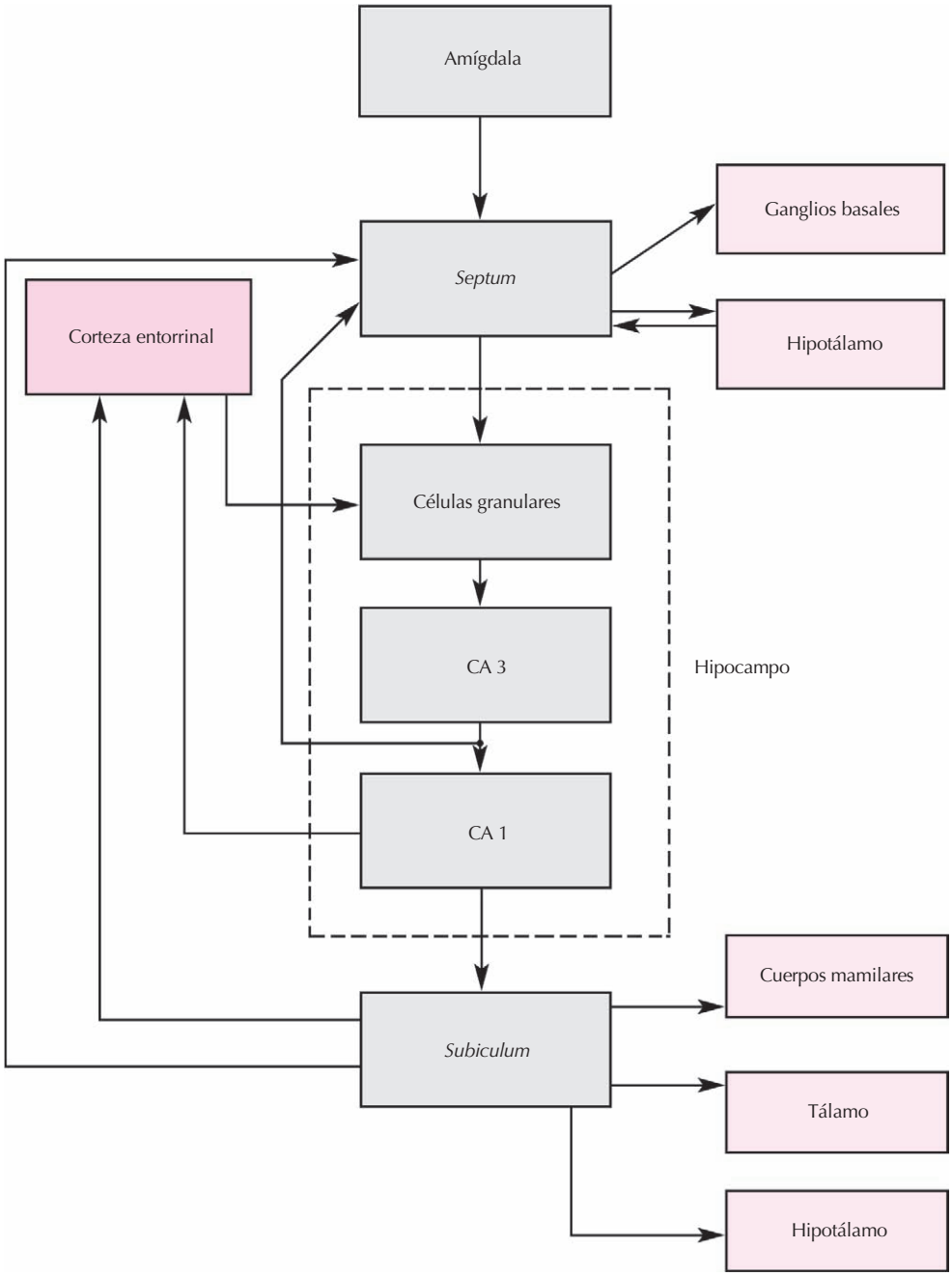


Figura 10.5. Diagrama de las principales vías aferentes y eferentes del hipocampo, así como de su circuito interno.

INTEGRACIÓN CENTRAL DE LAS FUNCIONES HORMONALES Y NEUROVEGETATIVAS

Como se ha señalado, el hipotálamo representa la vía final común de salida del sistema límbico en los aspectos referentes a la regulación de las glándulas de secreción interna y del sistema nervioso vegetativo. Esto es posible porque, por una parte, el hipotálamo está conectado con la hipófisis, bien a través del sistema porta hipofisario (adenohipófisis), bien, directamente, a través de proyecciones axónicas (neurohipófisis). Por otra parte, diversos núcleos hipotalámicos proyectan a los centros troncoencefálicos encargados de la regulación de funciones vegetativas como el mantenimiento de la temperatura corporal y de la función cardiovascular y respiratoria. Además, el hipotálamo juega un importante papel en la expresión de las emociones a través de la musculatura estriada. De hecho, la estimulación eléctrica de alguno de sus núcleos es capaz de

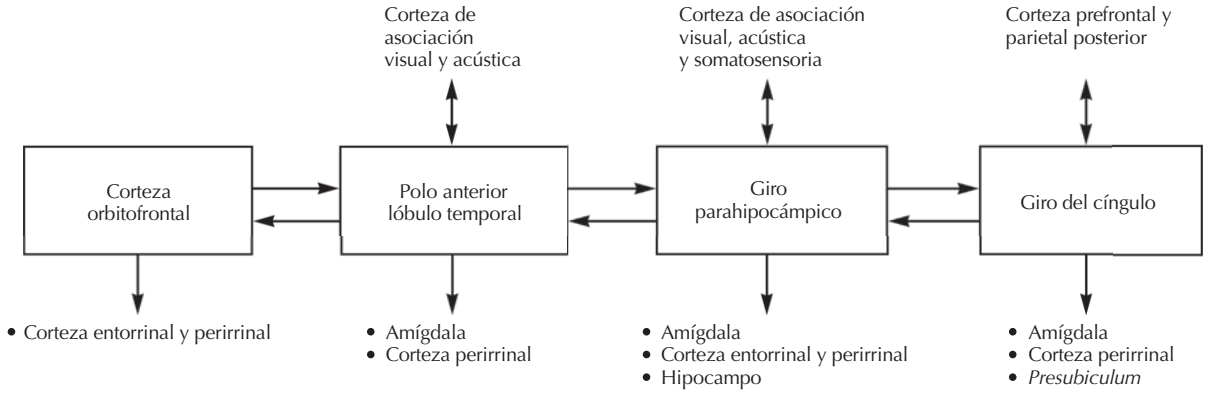


Figura 10.6. Diagrama de las conexiones más importantes de la corteza límbica de asociación.

producir comportamientos integrados de índole emocional, como ataque, huida, etc., lo que demuestra que estas complejas conductas son configuradas en esta estructura cerebral.

El interés por el hipotálamo como *ganglio cerebral* que regula y coordina las funciones metabólicas, endocrinas y vegetativas y como órgano rector de los aspectos motores básicos de la conducta emocional nació de los estudios clásicos de estimulación cerebral de Hess y de lesión y de desconexión cortical de Bard. La estimulación eléctrica de porciones discretas del hipotálamo produce modificaciones en los niveles de, prácticamente, cualquier proceso endocrino, metabólico o vegetativo (Fig. 10.9). Por otra parte, se ha demostrado que tras la separación quirúrgica del hipotálamo de las estructuras corticales y de los ganglios basales (**animal hipotalámico**), el animal es capaz todavía de regular su metabolismo y de producir respuestas conductuales agresivas. La conducta agresiva, aunque bien elaborada desde el punto de vista motor, recibió el nombre de *rabia falsa* porque se desencadena por estímulos irrelevantes, no se dirige a los objetos adecuados y, más importante aún, porque sólo se induce su aspecto externo, pero no la experiencia interior.

En la Tabla 10.1 se resumen las diversas funciones controladas por el hipotálamo, así como los núcleos que participan en ellas. Considerando lo intrincado de la anatomía del hipotálamo, el pequeño tamaño de cada núcleo y el alto grado de conexiones y vías de paso (Fig. 10.3), es difícil asignar con certeza una función definida a un núcleo en concreto. Los datos indicados en la Tabla 10.1 deben, por tanto, ser considerados con la debida reserva.

Dado que las funciones del hipotálamo como órgano endocrino, así como su papel regulador del sistema nervioso vegetativo, de la ingesta de alimentos y agua y de la

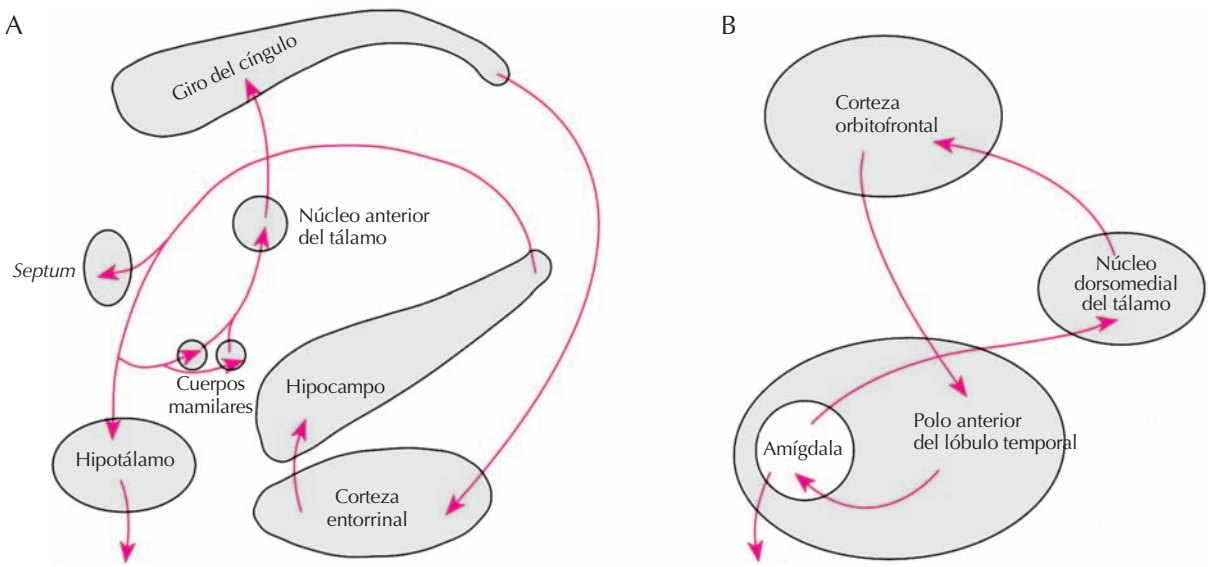


Figura 10.7. Circuitos de Papez (*A*) y de Yakolev (*B*).

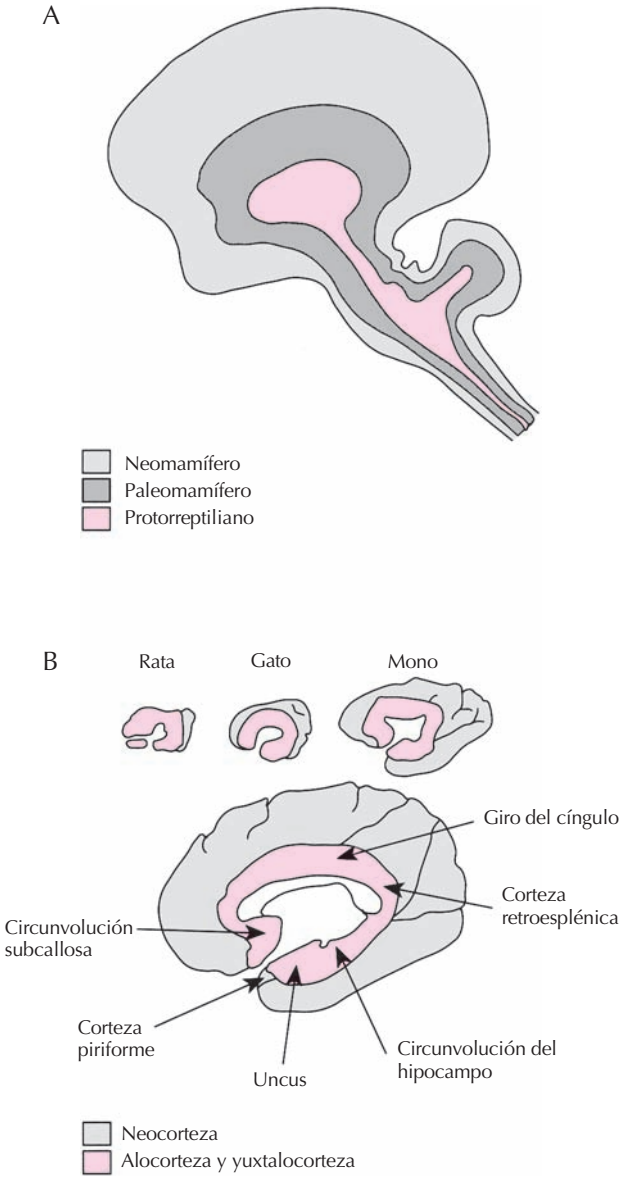


Figura 10.8. *A.* Diagrama de los tres cerebros de MacLean. *B.* Proporción de corteza límbica en cuatro especies de mamíferos.

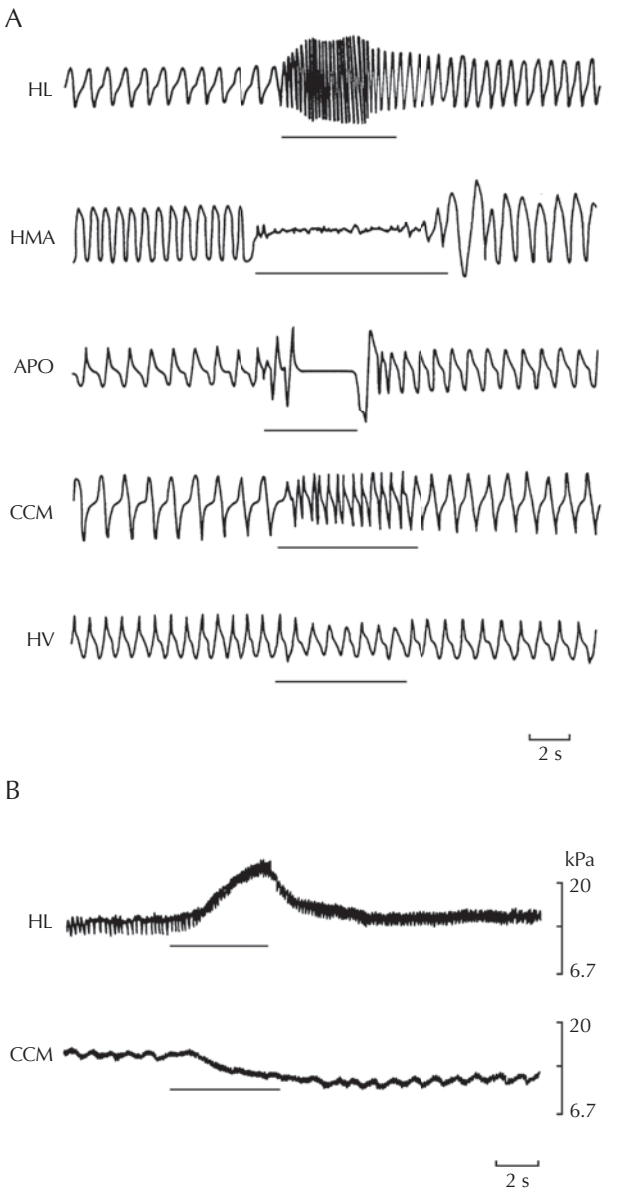


Figura 10.9. Efectos sobre la amplitud y frecuencia respiratoria (*A*) y sobre la presión arterial de la estimulación de diversas estructuras límbicas de la rata. Abreviaturas: APO, área preóptica; CCM, complejo corticomedial de la amígdala; HL, hipotálamo lateral; HMA, hipotálamo medial anterior; HV, hipocampo ventral. Nótese que, a igual intensidad, la estimulación de HV apenas produce efecto, y que el efecto de la estimulación de CCM puede variar de la activación a la inhibición.

regulación de los ritmos biológicos, ha sido considerada *in extenso* en diversos capítulos de esta obra, a continuación sólo se consideran aquellos aspectos globales de la fisiología del hipotálamo, relacionados sobre todo con los efectos de su estimulación y lesión.

Funciones vegetativas

La estimulación de las porciones anteriores del hipotálamo como los **núcleos anterior y preóptico** disminuye el ritmo cardíaco, la presión arterial y el ritmo respiratorio. La estimulación del núcleo anterior disminuye la temperatura corporal mediante la inducción de vasodilatación, o de conductas como el jadeo. Por el contrario, los núcleos posterior y supramamilar producen efectos opuestos. El **núcleo posterior** del hipotálamo, por ejemplo, activa la inducción de conductas como el escalofrío que contribuyen a aumentar la temperatura corporal. En ambas regiones anterior y posterior del hipotálamo existen neuronas que modifican sus patrones de disparo en función de la temperatura corporal, actuando por tanto como termorreceptores internos (Fig. 10.10).

Tabla 10.1. Principales núcleos hipotalámicos y funciones que se les atribuyen*

	FUNCIONES VEGETATIVAS				EFECTOS CONDUCTUALES					INGESTIÓN		REGULACIÓN HORMONAL		REFUERZO	
Núcleos	To	Ritmo cardíaco	Presión arterial	Ritmo respiratorio	Activación general	Agresiva	Medio huida	Ritmo cardíaco	Vigilia o sueño	Alimentos	Agua	Adenohipofisis	Neurohipófisis	+	-
HIPOTÁLAMO MEDIAL ANTERIOR															
n. anterior	↓								Sueño		*				
n. preóptico		↓	↓	↓			*								
n. supraquiasmático								*			*				
n. supraóptico													ADN		
n. supraventricular												*	Oxitocina		
HIPOTÁLAMO MEDIAL TUBERAL															
n. ventromedial						↓				↓	↓	*			
n. dorsomedial						↓				↓	↓				
n. arcuato												*			
n. periventricular						↑					*				
HIPOTÁLAMO MEDIAL MAMILAR															
n. mamilar									*						
n. supramamilar		↑	↑	↑					vigilia	*					
n. posterior	↑	↑	↑	↑											
HIPOTÁLAMO LATERAL															
n. región preóptica lateral		↑	↑	↑	↑	↑				↑	↑				*
n. lateral		↑	↑	↑	↑	↑				↑	↑				*

* Se indica siempre el efecto de la estimulación o activación del núcleo, no el de su cesión o inactivación.

Efectos conductuales

La estimulación eléctrica de la **región lateral del hipotálamo** induce un aumento de la actividad motora general del animal y de su conducta agresiva. Este incremento de agresividad se acompaña de fenómenos vegetativos como dilatación pupilar, sacar las garras, erizamiento del pelo, aumento de la presión arterial y del ritmo cardíaco, disminución del flujo renal, disminución de la secreción de jugos digestivos, etc. Todo este correlato vegetativo de tipo simpático es el cortejo que acompaña a la reacción de alerta. Naturalmente, la lesión del hipotálamo lateral produce el efecto opuesto.

La estimulación de la **región medial del hipotálamo**, por el contrario, induce placidez y sedación de la conducta del animal, mientras que su lesión produce un aumento de agresividad que no cede con el tiempo. Este cuadro ya mencionado de *rabia falsa* se produce también tras la lesión selectiva de porciones del sistema límbico, como la corteza orbitofrontal y el giro del cíngulo.

La estimulación de ciertas estructuras hipotalámicas periventriculares como los **núcleos periventricular y preóptico** induce respuestas muy distintas a las anteriores, del tipo de temor y miedo, que suelen originar conductas de escape o huida.

Los acciones del hipotálamo sobre el sistema nervioso vegetativo arriba indicadas se complementan con otras de tipo conductual, ya que la estimulación de sus regiones anteriores induce placidez y sueño, mientras que la estimulación de las regiones posteriores aumenta el nivel de alerta y vigilancia del animal.

Una estructura hipotalámica ya estudiada en otra parte de esta obra es el **núcleo supraquiasmático**, el cual se ha caracterizado en roedores (rata, hámster) como el responsable de la generación de los ritmos de tipo circadiano. Se ha demostrado que la actividad de sus neuronas sigue una ritmicidad circadiana incluso aisladas del resto del cerebro, lo que les confiere las características de un verdadero generador del ritmo y no de una mera estructura repetidora.

Regulación de la ingesta

Los estudios sobre la regulación de la ingesta de alimentos y agua tuvieron una especial incidencia en el debate sobre si las estructuras hipotalámicas son o no específicas en la localización de determinadas funciones. Durante bastante tiempo se ha aceptado que el hipotálamo lateral funciona como un **centro del hambre**, cuya activación incita a comer y beber al animal, y cuya destrucción lo convierte en un ser capaz de llegar a la desnutrición por

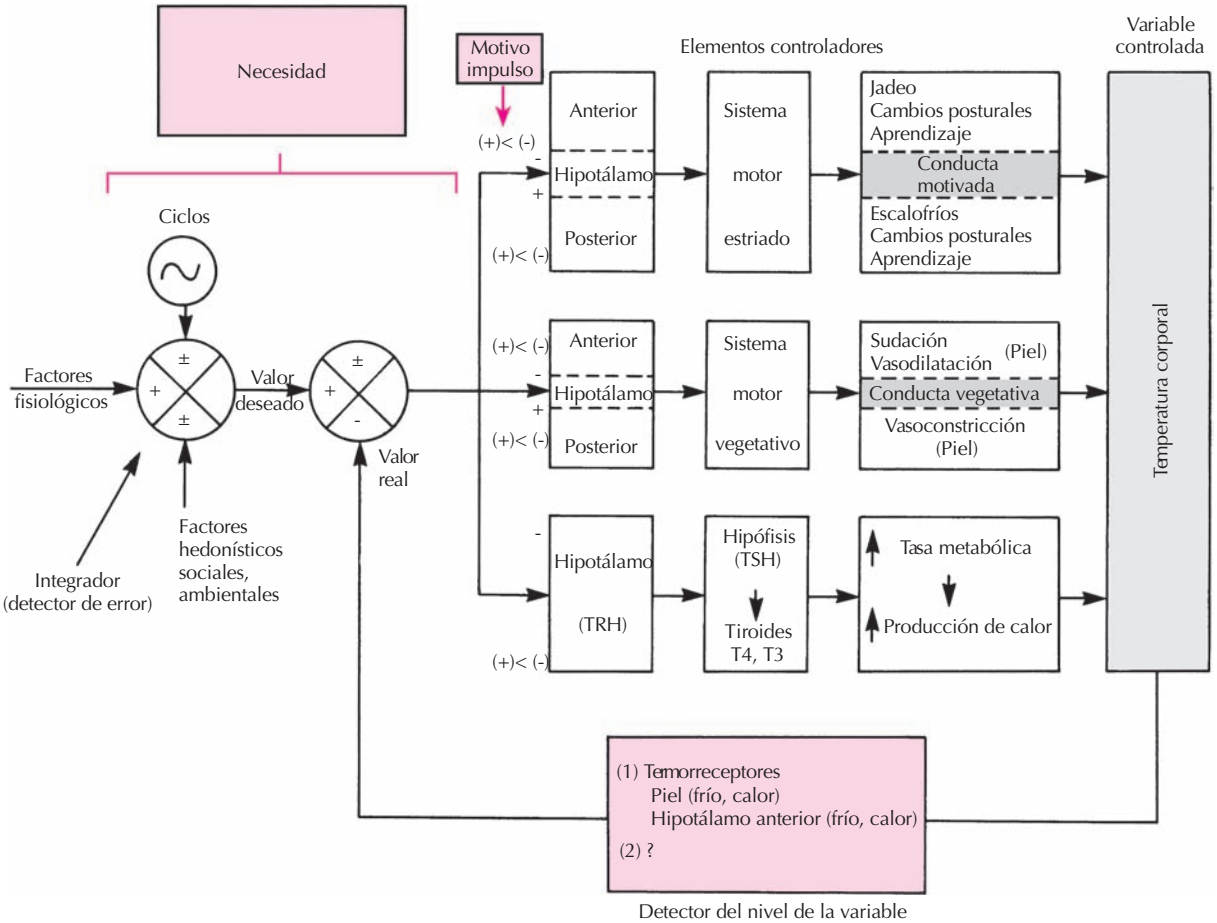


Figura 10.10. Sistema regulador de la temperatura corporal en homeotermos. Nótese que el valor deseado no depende en exclusiva de factores fisiológicos, sino que pueden intervenir otras variables endógenas y exógenas.

su rechazo de la comida. Por el contrario, la región ventromedial del hipotálamo funcionaría como un **centro de la saciedad**, generando efectos opuestos a los indicados para la región lateral (Figs. 10.11 y 10.12). Experimentos recientes han mostrado lo simplista de esta interpretación, pero no la han rebatido por completo, ni existe en la actualidad una teoría que englobe de modo aceptable la organización de los mecanismos de regulación de la ingesta de alimentos.

Regulación hormonal

Las **porciones magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular** se encargan de la síntesis y liberación de la **hormona antidiurética** y de la **oxitocina**, cuyas acciones fisiológicas se han considerado en otra parte de esta obra. Es de resaltar que colaterales axónicas de las mismas neuronas que proyectan al lóbulo posterior de la hipófisis, donde se liberan dichas hormonas, se dirigen también a otras estructuras del sistema límbico y del tronco del encéfalo, con una función desconocida de momento.

Por su parte, cúmulos de neuronas de pequeño tamaño, localizadas preferentemente en los **núcleos periventriculares**, sintetizan las hormonas (o factores de liberación) hipotalámicas: TRH, LHRH, CRH, GHRF, GHIH, PRF, PIH, MRF y MIF. Todas estas hormonas alcanzan los lóbulos anterior y medio de la hipófisis a través del sistema porta hipofisario. Cada una de ellas, en función de la/s hormona/s cuya liberación regula/n se considera en el capítulo correspondiente.

En diversas estructuras del sistema límbico se han encontrado receptores para estas hormonas y factores, así como para otras hormonas y sustancias de tipo peptidérgico que actúan probablemente como neurotransmisores o neuromoduladores. Por ello se ha propuesto que, en adición a las redes neuronales que conforman el sistema límbico, existe una **red peptidérgica** que participa en la coordinación de los aspectos vegetativos y endocrinos que acompañan a la expresión conductual de las emociones. Se recuerda una vez más que la conducta emocional no es sólo el resultado de la actividad del sistema límbico, sino que en su génesis participan otras estructuras nerviosas y endocrinas.

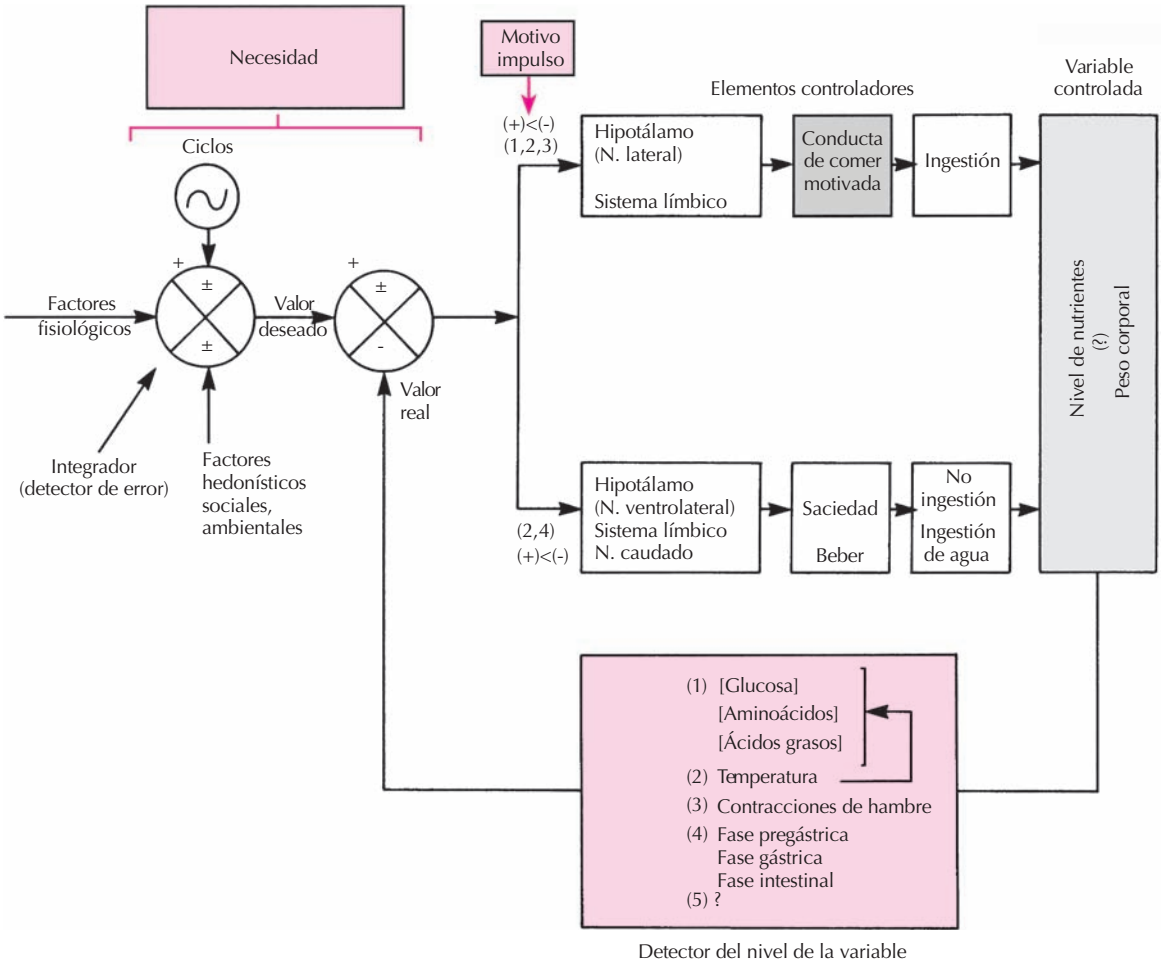


Figura 10.11. Sistema regulador del nivel de nutrientes. En este caso, la variable controlada no es, desde luego, el peso corporal. En realidad, puede que sea más de una variable lo que se controla.

BASES NEURONALES DE LA EMOCIÓN Y DE LA MOTIVACIÓN

Aunque parece difícil alcanzar un acuerdo para definir qué se entiende bajo el término **emoción**, se acepta de modo unánime que en situaciones tensas o comprometidas para el individuo (p. ej., el sobresalto que acontece ante la presencia súbita de un predador) ocurre una activación inespecífica del sistema vegetativo (taquicardia, sudor frío) y del sistema motor esquelético (expresión de terror, ataque/huida) junto con un mayor o menor conocimiento de la causa del sobresalto.

De acuerdo con la **teoría de James-Lange**, el sentir interno que caracteriza a un estado emocional se sigue de la percepción de los fenómenos motores y vegetativos que se desencadenan ante determinados estímulos externos. Por el contrario, para **Cannon y Bard**, así como para la mayoría de investigadores actuales, las sensaciones que desencadenan estímulos emocionalmente relevantes ponen en marcha un doble mecanismo que origina la emoción por una parte, y la respuesta motora y vegetativa por otra. Como se ha señalado, Papez fue el primero en ubicar en estructuras del sistema límbico los dos aspectos de la emoción, es decir, expresión y sentimiento (véase Fig. 10.7A). Así, los elementos expresivos generados en el hipotálamo se pondrían en contacto con (o podrían ser activados desde) la neocorteza, a través de la corteza límbica de asociación. Aunque el circuito de Papez no tiene hoy día una especial relevancia funcional, sí es cierto que estructuras como el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo y la corteza orbitofrontal son necesarias en la elaboración de las respuestas emocionales.

Llama la atención el frecuente olvido de la **filogenia y ontogenia de los fenómenos de tipo emocional**. Por ejemplo, sería fácil determinar el origen evolutivo de determinados gestos como rascarse la cabeza en señal de perplejidad o taparse los ojos ante una visión horripilante. Por otra parte, las crías aprenden de sus mayores la respuesta emocional que corresponde ante determinadas situaciones conflictivas. Además, los elementos cognitivos y abstractos de las situaciones emocionales son reelaborados continuamente mediante mecanismos de rememoración. Todos estos facto-

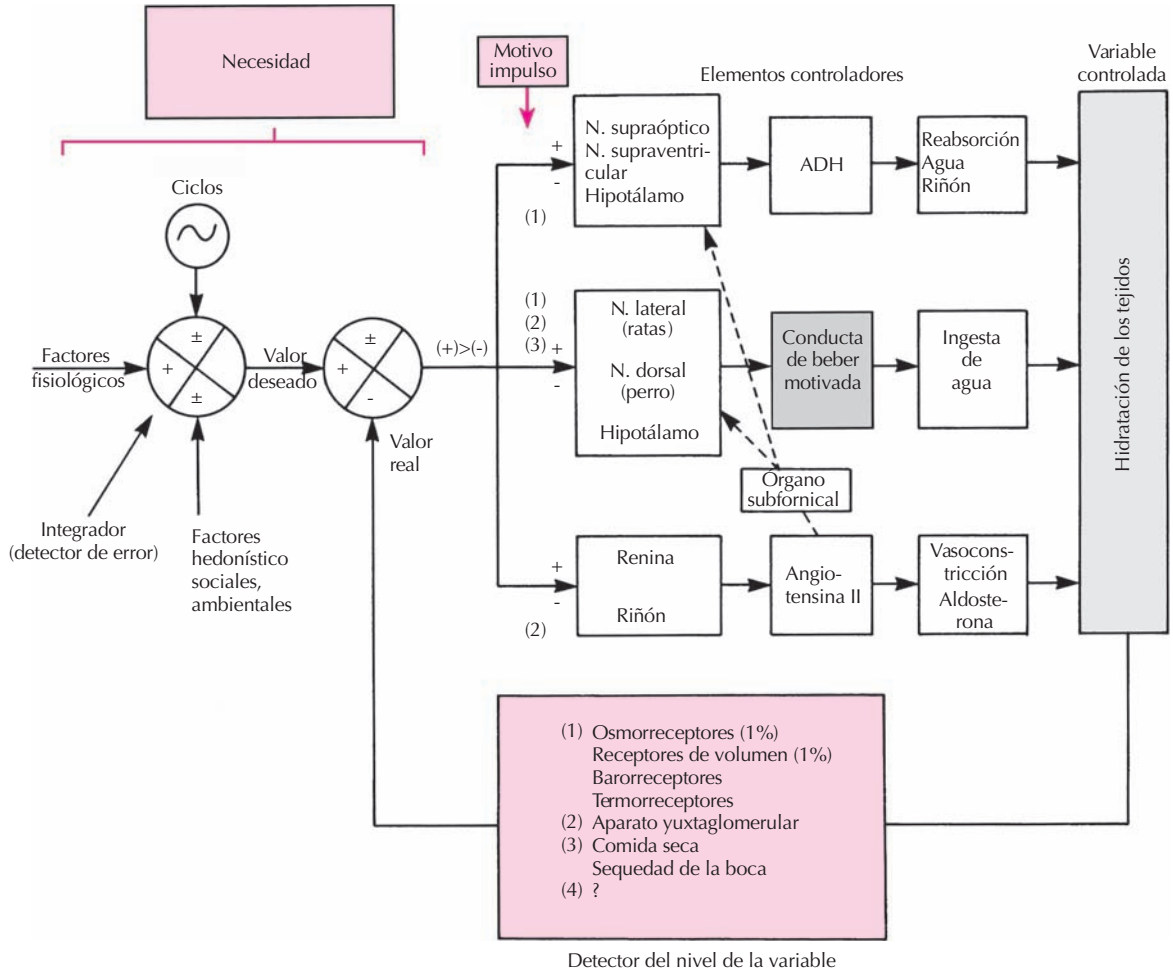


Figura 10.12. Sistema regulador de la hidratación de los tejidos orgánicos. Nótese la presencia en el sistema regulador de mensajeros químicos que actúan de modo simultáneo dentro y fuera del sistema nervioso central.

res sugieren que los fenómenos emocionales, al menos en sus aspectos cognitivo-perceptivos, no tienen una localización precisa, sino que se distribuyen por las estructuras corticales junto con otros fenómenos aprendidos de forma verbal, manipulativa, abstracta, etc. Por ejemplo, siempre se ha supuesto que los fenómenos vegetativos que acompañan a la emoción son de carácter adaptativo para la (posible) acción motora. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la respuesta vegetativa sobrepasa en tiempo a la motora, que a veces, además, es más intensa de lo necesario y que con la repetición del estímulo tiende a desaparecer, mientras hay una mejora de la respuesta motora estriada. Todo esto hace pensar que las respuestas emocionales tienen un **componente inespecífico, alertador**, cuyo significado primordial es la puesta en marcha de fenómenos cognitivos que faciliten la búsqueda de soluciones originales, desechando pautas más primitivas y estereotipadas.

Del mismo modo que determinados aspectos de las emociones se pueden condicionar o aprender, los fenómenos emocionales son fuente de impulsos o generan necesidades internas, es decir, se convierten en motivaciones.

El concepto de **motivo** es de origen psicológico. Tanto la teoría psicoanalítica de Freud como las teorías etológicas y la teoría de los impulsos de los psicólogos experimentales proponen que determinadas **tensiones internas**, como el hambre o la sed aparecen como consecuencia de estados carenciales, en este caso de alimentos o agua. Estas tensiones internas activan la realización de determinadas **conductas apetitivas**, o de búsqueda, y **consumatorias**, o de satisfacción. La reducción de la tensión interna refuerza la aparición de dichas conductas cuando se plantea, de nuevo, la necesidad. Los motivos o impulsos tienen un origen interno, aunque no siempre es fácil localizar el estado carencial que los genera, como ocurre por ejemplo con la conducta sexual, o con la curiosidad, capaz de poner en marcha una conducta exploratoria. Por último, en ausencia de necesidad objetiva de alimentos y/o de la sensación de hambre se puede comer si se presenta un alimento muy apetitoso que actúa, en este caso, como **incentivo**.

Es probable que las motivaciones, al igual que ya se ha comentado para las emociones, **no tengan un substrato anatómico definido**. Su progresiva elaboración con el

desarrollo de la especie y del individuo hace que en su génesis, rememoración y repetición intervengan numerosos circuitos, a los que se puede acceder desde diversas entradas o puntos nodales. Por ejemplo, la angiotensina II desencadena la aparición de conductas apetitivas de búsqueda de agua tras su inyección intraventricular, por su acción sobre el órgano yuxtafornical, mientras que a nivel renal, a través de su acción sobre la aldosterona y sobre la hormona antidiurética, aumenta la reabsorción de sodio y agua (Fig. 10.12). En este sentido, numerosas **sustancias de origen peptídico** (hormonas, neurotransmisores, neuromoduladores) funcionan poniendo en marcha de modo simultáneo fenómenos localizados en circuitos y estructuras orgánicas muy diversas con un mismo fin adaptativo.

FUNCIONES ESPECÍFICAS DEL SISTEMA LÍMBICO

En este apartado se explican las características funcionales más relevantes de estructuras límbicas como la amígdala, la formación del hipocampo, el *septum* y la corteza límbica de asociación. Además se presentan algunas consideraciones acerca de la lateralización de funciones emocionales en la corteza cerebral del hombre y sobre la localización en el sistema límbico de áreas o zonas de recompensa o castigo.

Amígdala

En 1939, **Klüver y Bucy** describieron que la lesión bilateral del núcleo amigdalino y de parte del polo anterior del lóbulo temporal en monos produce un **síndrome conductual** caracterizado por: 1, ceguera psíquica; 2, conducta exploratoria oral exagerada; 3, temeridad o pérdida de miedo, ya que, por ejemplo, juegan con serpientes a las que, normalmente, temen; 4, conducta alimentaria excesiva (hiperbulimia) e indiscriminada; 5, aumento de la conducta sexual (auto-, homo- y heterosexual); y 6, hipermetamorfosis, o tendencia a reaccionar ante cualquier estímulo visual (Fig. 10.13). Este cuadro clínico permite suponer que, en condiciones normales, la amígdala funciona como un **centro inhibidor**, evitando que se desencadenen conductas temerarias o inapropiadas en relación con la alimentación, el sexo y la exploración del entorno. Dada la diversidad de las aferencias que la amígdala recibe de la corteza límbica y del resto de la corteza de asociación, así como su densa proyección sobre los núcleos del hipotá-

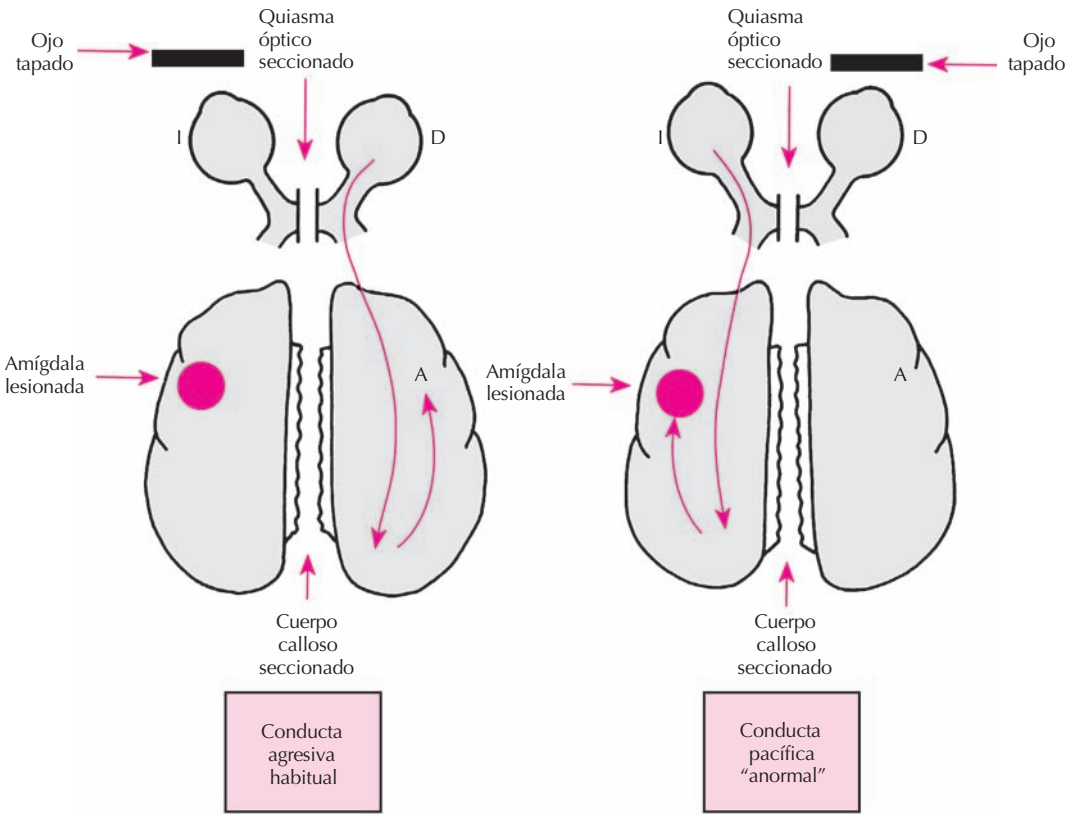


Figura 10.13. Participación de la amígdala en la conducta agresiva del mono. Tras la sección del quiasma óptico y del cuerpo calloso, se lesiona electrolíticamente la amígdala del lado izquierdo (I). Si se muestra una serpiente al lado derecho, el animal reacciona con una conducta agresiva normal en este caso. Si se muestra al lado izquierdo, el animal no parece sentir miedo de la serpiente tendiendo, incluso, a jugar con ella.

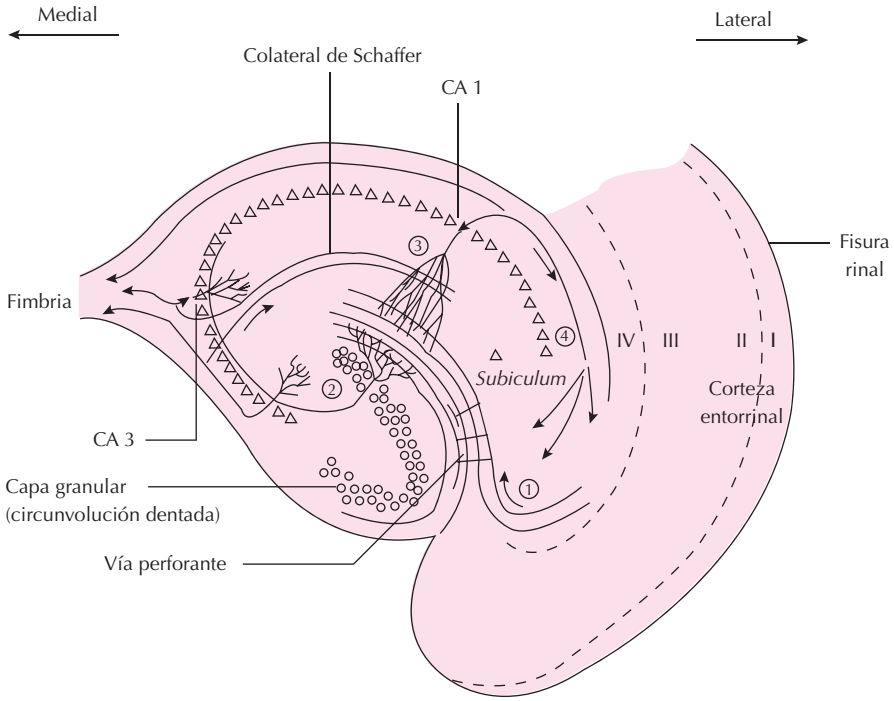


Figura 10.14. Diagrama de la organización interna de la formación del hipocampo. Los números del 1 al 4 indican la secuencia de activación del circuito. Los números romanos indican las capas de la corteza entorrinal.

lamo (véase Fig. 10.4), es fácil aceptar el papel rector de la amígdala para la correcta estructuración de los comportamientos más adecuados en función de la información sensorial disponible. Así pues, el estudio pionero de Klüver y Bucy mostró la participación de la amígdala en numerosos procesos de índole emocional, en los que se realiza una compleja elaboración y asociación de estímulos procedentes de diversas fuentes sensoriales.

La **estimulación eléctrica** de la amígdala produce efectos sobre el sistema nervioso vegetativo parecidos a los que induce la estimulación del hipotálamo. Principalmente, la estimulación de la amígdala central produce aumento o disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, aumento o disminución de la motilidad y de las secreciones gastrointestinales, midriasis, piloerección, etc. La estimulación de la amígdala corticomedial produce un aumento de la secreción de ACTH y de gonadotropinas, mientras que la estimulación de la porción basolateral parece inhibirla. La estimulación de la amígdala también induce fenómenos motores como giro contralateral de la cabeza, movimientos masticatorios y de deglución, o movimientos de tipo clónico y rítmico que pueden tomar un carácter convulsivo si se prolonga el estímulo.

En el animal despierto, la estimulación eléctrica de la amígdala a baja intensidad produce **reacción de alerta moderada**, mirar a los lados, etc, con débiles alteraciones de tipo vegetativo. Si se incrementa la intensidad del estímulo, se producen los fenómenos vegetativos arriba indicados más una **reacción generalizada de ataque/huida**.

Es característico que los efectos de la estimulación de la amígdala dependen en grado sumo del estado funcional del animal, de su entorno y de los niveles de variables endocrinas, metabólicas y vegetativas. Así, un mismo estímulo en un mismo animal puede aumentar los niveles de ACTH si éstos están bajos, pero disminuirlos si previamente estaban aumentados. El papel homeostático y no predeterminado desde el punto de vista funcional de los diversos núcleos amigdalinos queda así de manifiesto.

Los núcleos amigdalinos están altamente interconectados entre sí y con el resto de las estructuras límbicas. Se pueden, sin embargo, dividir en tres grupos diferentes desde el punto de vista funcional (véase Fig. 10.4). La **amígdala corticomedial** participa sobre todo en la olfacción y en funciones directamente relacionadas con el hipotálamo. En esta región existen numerosos receptores para las hormonas corticoadrenales y gonadotróficas por lo que, probablemente, la amígdala corticomedial interviene en las funciones endocrinas y conductuales relacionadas con el cortejo y la actividad reproductora. La **amígdala central** proyecta principalmente a núcleos troncoencefálicos, como las sustancia gris periacueductal, el núcleo parabraquial, el núcleo del tracto solitario y el núcleo motor dorsal del vago, con funciones de carácter vegetativo. Esta comunicación se realiza mediante neurotransmisores y neuromoduladores de tipo peptídico (somatostatina, colecistocinina, CRF, encefalinas, neurotensina), formando parte de la red peptidérgica ya mencionada. Por último, la **amígdala basolateral** recibe sus aferencias de la corteza

de asociación frontal, temporal y parietal, participando más, al parecer, en procesos de asociación sensorial y conductual, sobre todo en aprendizajes de tipo aversivo, como la generación de conductas de evitación.

Las neuronas de la amígdala responden preferentemente a estímulos sensoriales cargados de una tonalidad afectiva, es decir, relacionados con situaciones de recompensa o castigo. En pacientes epilépticos, la estimulación de la amígdala produce auras con un contenido al mismo tiempo emocional y polisensorial, como sensaciones de *ya visto* o *ya vivido*, alucinaciones, etc.

La **lesión** selectiva del núcleo amigdalino disminuye el rendimiento en las pruebas de evitación de tipo pasivo, probablemente por la pérdida de miedo. Conviene recordar que en la amígdala basolateral existen numerosos receptores de tipo opiáceo y gabaérgico, cuya destrucción produce un cambio en los umbrales para el dolor físico y en las reacciones de tipo afectivo. De hecho, animales amigdalectomizados presentan una conducta afectiva muy pobre, perdiendo su rango jerárquico en su grupo y siendo finalmente rechazados por éste.

Formación del hipocampo

El estudio de la formación del hipocampo ha despertado la atención de los neurocientíficos por diversas razones. Entre ellas, su peculiar estructura, altamente organizada, la facilidad que presenta para su estudio electrofisiológico tanto *in vivo* como *in vitro*, y su ya conocida implicación en los procesos mnésicos, como se deduce de los estudios realizados en el hombre tras su lesión por procesos degenerativos, vasculares o quirúrgicos.

El hipocampo presenta una estructura laminar con un circuito básico de anteroalimentación que se origina en la corteza entorrinal (Fig. 10.14). A través de la vía perforante, las aferencias entorrinales activan a las células de los granos del giro dentado. Estas, a su vez, mediante fibras musgosas activan a las células piramidales de la capa CA3. Las células de la capa CA3 proyectan a través del fórnix al *septum* lateral y, mediante ramas colaterales, sobre las neuronas piramidales de la capa CA1. Las neuronas de la capa CA1 proyectan también al fórnix y, de vuelta, sobre la corteza entorrinal, cerrándose así el circuito.

Al esquema básico que se muestra en la Figura 10.14 hay que añadir las aferencias moduladoras subcorticales, procedentes del *septum* medial, del núcleo de la banda diagonal de Broca, de los núcleos del rafe, del *locus caeruleus* y del núcleo fastigial del cerebelo. Se sabe además que diversas áreas de asociación sensorial secundarias proyectan sobre la porción ventral del lóbulo temporal, corteza prepiriforme y porción caudoventral del lóbulo frontal. Éstas a su vez proyectan sobre la corteza entorrinal. Por tanto, el hipocampo recibe señales sensoriales de diversa índole, pero muy alejadas sinápticamente de sus fuentes primarias. Del mismo modo, por sus proyecciones eferentes también se encuentra muy alejado de los centros motores. Así que el hipocampo ocupa un **lugar ideal para el análisis no contingente de la información sensoriomotriz**, puesto además en contacto con la información interna y subjetiva que recibe a través de sus aferencias subcorticales.

Una característica de la actividad eléctrica extracelular que se registra en el hipocampo es el **ritmo theta** (4-10 Hz), muy evidente en roedores, y que coincide con la desincronización de la actividad eléctrica cortical registrada mediante electrodos de superficie o electroencefalograma. Este ritmo theta aparece durante situaciones de alerta o cuando el animal anda, olfatea, explora, así como durante el sueño de tipo REM (siglas en inglés de *rapid eye movements*). La aparición del ritmo theta está relacionada con la proyección al hipocampo que procede del *septum* medial y del núcleo de la banda diagonal de Broca. El ritmo es coincidente con una baja actividad en las capas CA3 y CA1 del hipocampo. Cuando desaparece el ritmo theta se observa la aparición de ondas irregulares y de mayor frecuencia en CA3 y CA1, que se corresponden con un aumento de la actividad de las células piramidales, liberadas de la inhibición causada por las aferencias subcorticales. Esta actividad de ondas irregulares agudas coincide con conductas consumatorias como beber, comer, despiojar, etc., estados de inmovilidad pero despierto, así como durante el sueño de ondas lentas.

La **estimulación eléctrica** del hipocampo produce menos efectos vegetativos que la estimulación de otras estructuras límbicas. Sin embargo, si el estímulo es de alta intensidad puede producir fenómenos vegetativos, ilusiones y alucinaciones en seres humanos, así como la inducción de actividad eléctrica de tipo epileptogénico que, característicamente, sobrepasa en varios segundos la duración del estímulo. Al parecer, el hipocampo, como la amígdala, posee numerosos receptores para una larga lista de hormonas esteroideas y de neuropéptidos que actúan como mensajeros químicos. De hecho, la estimulación del hipocampo, como la de la amígdala, aumenta o disminuye los niveles circulantes de hormonas esteroideas en función de la situación previa, algo que no ocurre por la estimulación del hipotálamo.

La actividad eléctrica de las células piramidales de CA3 se incrementa en función de la **novedad del estímulo**, desactivándose con la repetición del mismo. Las células piramidales de CA1 parecen activarse de forma selectiva por la localización del animal en un lugar específico y conocido de su entorno espacial.

La **lesión quirúrgica** del hipocampo en seres humanos produce un déficit de memoria retrógrada, es decir, de hechos acaecidos hasta 3 años antes de la lesión, así como una mayor dificultad para retener nuevos conocimientos. La falta de memoria es más evidente para algunos aspectos mnésicos que para otros. Por ejemplo, el déficit es mayor para la rememoración que para el reconocimiento. Además, está más ligado a los aspectos declarativos de la memoria que a los aspectos de procedimiento o de práctica manual. En cualquier caso, ha sido difícil reproducir experimentalmente el mismo tipo de déficit en modelos animales. En éstos se ha observado tras la lesión selectiva

del hipocampo una falta de reconocimiento del entorno espacial, o la pérdida selectiva de la memoria de tipo operativa o de procedimiento.

Es posible que el hipocampo no se organice como una estructura de tipo tópico, similar a las áreas sensoriales primarias, sino que funcione como un todo de forma secuencial o sucesiva a lo largo del tiempo. Al estar muy alejado de las fuentes sensoriales y de las salidas motoras, el hipocampo puede que se ocupe de las relaciones entre la información sensoriomotriz disponible en cada momento y las elecciones y decisiones de origen interno. De ahí que las memorias que procesa el hipocampo estén probablemente muy ligadas a las características personales y selectivas del individuo. Es sabido, por ejemplo, que las auras que preceden a las crisis epilépticas psicomotoras, íntimamente ligadas a las estructuras del lóbulo temporal, están cargadas de alucinaciones de muy diverso contenido emocional.

Desde el punto de vista evolutivo, el hipocampo es un tipo de corteza primitiva que en vertebrados inferiores recibe un alto grado de entradas de origen olfativo. Está inicialmente relacionado con la toma de decisiones conductuales ante la presencia de determinados estímulos olfatorios, campo que se ha ampliado en vertebrados superiores a otros aspectos de la percepción visual, acústica y somestésica para el análisis y almacenamiento de información relevante para el individuo. La posible participación del hipocampo en los procesos de aprendizaje y memoria se ha relacionado con el mecanismo de la potenciación a largo plazo, que se ha descrito como una propiedad de algunos de los elementos neuronales de su circuito interno.

La **potenciación a largo plazo** consiste en el cambio de eficacia de sinapsis en el giro dentado o en la capa CA1 en función de su actividad previa. La potenciación se induce de forma fácil y repetible mediante la estimulación breve pero a alta frecuencia de la vía perforante (entrada al hipocampo) tanto *in vivo* como *in vitro*. El proceso se pone de manifiesto en cuestión de segundos y su efecto se mantiene durante semanas en el animal en condiciones fisiológicas. La potenciación a largo plazo presenta como característica la **posibilidad de asociar estímulos** de fuentes diversas. Esta propiedad permite potenciar el efecto de un estímulo débil sólo en el caso de que su presencia vaya asociada a la de un estímulo más intenso. Esta situación, si se piensa, es muy similar a la del condicionamiento de tipo clásico o pavloviano.

Como se puede observar en la Figura 10.15, la potenciación a largo plazo ocurre en las **espinas dendríticas de las células del hipocampo** y tiene lugar cuando coinciden en el tiempo una activación de la sinapsis glutamatérgica y una despolarización de la espina dendrítica. Esta situación permite la entrada de calcio a través del receptor de tipo *NMDA*, que se denomina así por su alta afinidad por el N-metil-D-aspartato. El calcio intracelular, por medio de una cascada de fenómenos aún no bien conocida, produce un aumento en la liberación de glutámico a la llegada de un nuevo estímulo y/o un aumento en la eficacia o disponibilidad de los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA y *AMPA* (alfa-amino-3-

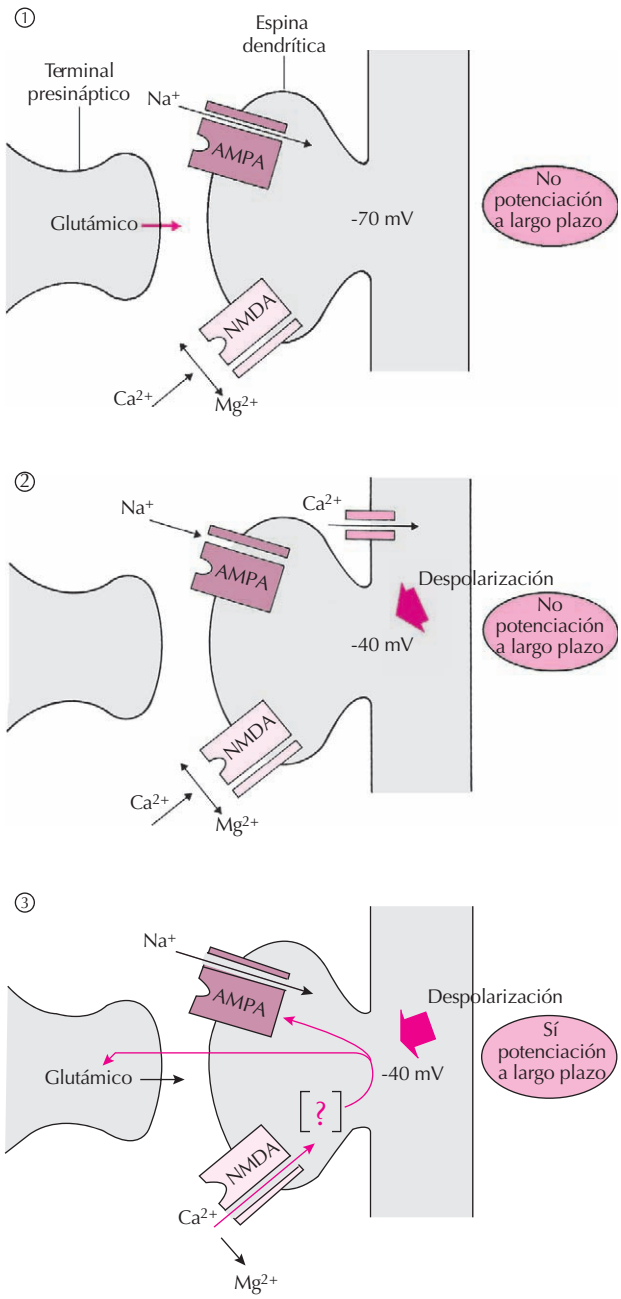


Figura 10.15. Mecanismo propuesto para explicar el fenómeno de la potenciación a largo plazo. En 1 y 2 no ocurre la potenciación porque falta la despolarización de la neurona postsináptica o la liberación de glutamato, respectivamente. Cuando ambos fenómenos coinciden en el tiempo se produce la potenciación (3). La interrogación en 3 hace referencia al todavía no bien conocido papel del calcio sobre el receptor metabotrópico para el glutámico y sobre diversos sistemas enzimáticos intracelulares (fosfolipasas C y A_2, adenilciclasa, sintetasa de óxido nítrico, etc.). En cualquier caso, la señal de inducción iniciada por el ión calcio alcanza a los receptores AMPA y NMDA por medio de diversas proteína-quinasas y también al terminal presináptico por la acción, al parecer, del óxido nítrico o del ácido araquidónico liberados en la espina dendrítica postsináptica.

hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato). La señal retrógrada que permite el aumento de la liberación de glutámico parece depender de la liberación de óxido nítrico o de ácido araquidónico en la espina dendrítica.

Área septal

El área septal se localiza por delante del hipocampo formando la pared medial del ventrículo lateral. El *septum* recibe aferencias de la amígdala, hipotálamo y de la formación del hipocampo (capa CA3 y subículo). Neuronas colinérgicas localizadas sobre todo en el *septum* medial proyectan al hipocampo y son las responsables del **ritmo theta** que se registra en el hipocampo de los roedores. Esta proyección colinérgica forma parte, al parecer, de un sistema de proyecciones también colinérgicas procedentes del tronco del encéfalo, que se dirige a distintas estructuras del sistema límbico. Por ejemplo, desde la sustancia innominada y el *pallidum* ventral a la corteza frontal y desde el núcleo de la banda diagonal de Broca hasta el giro del cíngulo y la formación del hipocampo. La actividad y función de estas proyecciones no son conocidas en la actualidad, aunque el circuito septohipocámpico participa, que se sepa con certeza hasta ahora, en el flujo de información neuronal a lo largo del lazo de anteroalimentación que supone el hipocampo.

La **lesión de los núcleos septales** en ratas produce hiperemotividad e hiperreactividad, así como un aumento de las respuestas agresivas, sobre todo frente a estímulos poco familiares para el animal. Este efecto no se aprecia con tanta claridad en otras especies y, en cualquier caso, desaparece en una o dos semanas. Tras este tiempo, el animal aparece de hecho más pacífico y pierde rango social en su grupo. Este fenómeno contrasta con el aumento de agresividad que se observa tras la lesión del núcleo ventromedial del hipotálamo, que no disminuye con el tiempo. Otro efecto más sutil de la lesión del área septal es la tendencia del animal a la repetición de pautas innatas o aprendidas previamente. Al parecer, la lesión del *septum* también aumenta la ingesta de agua en relación con el cambio de sabor de las comidas y no con la regulación del metabolismo de la misma.

La lesión del *septum* produce en ratas una facilitación del aprendizaje de pruebas de evitación activa, así como un déficit en el aprendizaje de pruebas de evitación pasiva. Estos fenómenos son parecidos a los que se observan tras lesiones del hipocampo y opuestos a los que se observan tras lesiones de la amígdala. Estos resultados pueden deberse al aumento de actividad motora inespecífica que se produce tras la lesión del *septum*. La estimulación del *septum* produce la inhibición de determinadas funciones vegetativas como el ritmo cardíaco y la respiración.

Corteza temporal medial

Como característica básica de la corteza de asociación se ha propuesto que su análisis de la información no es secuencial, como en la corteza sensorial primaria, sino de representaciones múltiples, lo que inclina a pensar en un **procesamiento en paralelo**.

El papel del lóbulo temporal y sobre todo de su cara medial se ha estudiado en pacientes epilépticos o en pacientes a los que se les ha extirpado total o parcialmente la corteza temporal, por razones de índole médica. La **lesión del lóbulo temporal** en primates desconecta el hipocampo y la amígdala de la corteza de asociación frontal, parietal y temporal.

Se ha observado una **asimetría sintomatológica** en pacientes con focos epilépticos localizados en los lóbulos temporales derecho o izquierdo. Los pacientes con lesiones en el lóbulo derecho son más expresivos de su estado emocional, ya sea eufórico o depresivo. También son más lábiles, con reacciones conductuales no verbales de carácter impulsivo. Por el contrario, los pacientes con lesiones de tipo epiléptico localizadas en el lóbulo temporal izquierdo son más introspectivos, con mayores intereses filosóficos, religiosos y morales, y muy preocupados por su propio destino y sentido vital. Son también más ideativos y contemplativos, enfatizando los aspectos negativos de su personalidad. Tienden a escribir largos diarios donde exponen sus concepciones religiosas y cosmológicas.

La estimulación del giro del cíngulo produce numerosos efectos vegetativos, similares a los inducidos por la estimulación de la amígdala y el hipotálamo, aunque con umbrales más altos.

Corteza orbitofrontal

Como se ha señalado, la corteza orbitofrontal es la porción del neocorteza más directamente relacionada con el sistema límbico y con el hipotálamo. Esta corteza es otro ejemplo de estructura límbica en la que se ponen en contacto dos mundos sensoriales distintos. A través de la corteza frontal lateral, la corteza orbitofrontal recibe información sensorial del mundo externo. Por su parte, a través del núcleo dorsomedial del tálamo, sobre el que proyectan estructuras como la amígdala, el *septum*, el tegmento mesencefálico ventromedial, el núcleo interpeduncular, etc., la corteza frontal orbitaria recibe información del mundo interno. Aparte de sus proyecciones hacia el polo anterior del lóbulo temporal, la corteza orbitofrontal proyecta al hipotálamo. Concretamente, la superficie orbital caudal proyecta al área preóptica, mientras que el giro principal superior lo hace sobre el hipotálamo lateral y el posterodorsal. Se sabe que la estimulación de la corteza orbitofrontal produce efectos vegetativos similares a los que se inducen durante al reacción de alerta y que ya han sido mencionados. Dichos efectos desaparecen tras la lesión del hipotálamo. La lesión de la corteza orbitofrontal hace desaparecer las respuestas de rabia y angustia en monos, disminuyendo su agresividad. Su lesión en seres humanos disminuye el dolor aparentemente intratable por otros medios.

Lateralidad de los fenómenos emocionales

Ya se ha indicado que los pacientes con lesiones en los lóbulos temporales derecho o izquierdo muestran personalidades, tendencias y aficiones muy distintas.

En general, la lesión del hemisferio derecho produce déficit en la memoria visual y sensorial, mientras que la del izquierdo produce déficit en la memoria verbal. La percepción de los fenómenos emocionales está afectada también en estos pacientes. Así, se observa un déficit en la percepción de la expresión emocional por la voz cuando se lesiona el lóbulo frontal izquierdo. Esta lesión produce también una reducción significativa en el habla espontánea, lo contrario de lo que ocurre tras la lesión del lóbulo frontal derecho, tras la que el paciente tiende a hablar de forma espontánea y continua, con un lenguaje de características vulgares. Por último, la percepción de estos pacientes del estado emocional de otros sujetos a través de sus expresiones faciales se afecta más por la lesión del hemisferio cerebral derecho (frontal, temporal o parietal) que del izquierdo.

Se ha propuesto que, en condiciones fisiológicas, el hemisferio izquierdo es más de tipo *positivo*, con tendencia a la *aproximación* y a la activación de la conducta. Se ocuparía sobre todo del control de las secuencias de actos motores, manteniendo un estado atencional de vigilancia. Por el contrario, el hemisferio derecho sería más de tipo *negativo*, induciendo conductas de *evitación*. Este último induciría mecanismos de alerta frente a estímulos novedosos del entorno; es decir, mecanismos de tipo orientativo.

Zonas de recompensa y castigo

En 1954, **Olds y Milner** describieron que la estimulación eléctrica de determinadas estructuras cerebrales puede actuar como un **refuerzo** o **incentivo** para que el animal experimental, la rata, realice conductas tales como presionar una palanca para obtener dicho estímulo. Puesto en la alternativa, el animal prefiere incluso autoestimularse eléctricamente a recibir alimento. Aunque se han referido numerosas estructuras cerebrales en las que se puede inducir el fenómeno de la autoestimulación, actualmente se acepta que los puntos de refuerzo positivo se localizan en el hipotálamo lateral o en el fascículo telencefálico medial, así como en el área tegmental ventral, núcleo accumbens y la corteza prefrontal.

También se han descrito puntos de refuerzo negativo, cuya estimulación induce en el animal la realización de conductas destinadas a evitar la repetición del estímulo. Estos puntos de refuerzo negativo se localizan en las zonas periventriculares del hipotálamo y del tálamo, en la sustancia gris central mesencefálica y en zonas de la amígdala y del hipocampo y fórnix.

Se ha tratado de relacionar de diversas maneras la actividad neuronal de las zonas de refuerzo positivo y negativo con los fenómenos de recompensa y castigo característicos del mundo interior. Por ejemplo, recientemente se ha propuesto que la recompensa que obtiene la rata por la autoestimulación de carácter positivo de su corteza prefrontal medial sería de algún modo equivalente en términos fisiológicos a la inhibición de las células piramidales de la capa V. Dicha inhibición ocurriría a través de la vía aferente mesocortical dopaminérgica que procede del área tegmental. En este circuito también intervendrían las proyecciones de la corteza prefrontal medial a la corteza entorrinal y perirrinal y de ésta, como ya se ha comentando, a la formación del hipocampo. Conviene, en cualquier caso, ser cautos antes de establecer relaciones causales entre el fenómeno de la autoestimulación cerebral y los mecanismos de recompensa y castigo.

BIBLIOGRAFÍA

Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hipoccampus. *Nature* 1993; 361: 31-39.

Buzsáki G. Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neuroscience* 1989; 31:551-570.

Darwin C. The expression of the emotions in man and animals. Chicago, The University of Chicago Press, 1965.

Delgado García JM. ¿Es la cara el espejo del alma? Fisiología de la expresión facial. *Elementos* 2002; 47:3-9.

Isaacson RL. The limbic system. Nueva York, Plenum Press, 1982.

Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 2001; 294:1030-1038.

Klüver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys, *Arch Neurol Psychiat Chicago* 1939; 42:979-1000.

Kolb B, Taylor L. Affective behavior in patients with localized cortical excisions: role of lesion site and side. *Science* 1981; 214:89-91.

Leventhal H, Tomarken AJ. Emotion: today's problems. *Ann Rev Psychol* 1986; 37:565-610.

MacLean PD. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *EEG Clin Neurophysiol* 1952; 4:407-418.

Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiat* 1937; 38:725-743.

Pert C, Dienstfrey H. The neuropeptide network. *Ann NY Acad Sci* 1988; 521:189-194.

Satinoff E. Biology of drives. En: Edelman G (ed.). *Encyclopaedia of Neuroscience.* Boston-Basel, Birkhäuser, 1987; vol 1: 342-345

Smith OA, DeVito JL. Central neural integration for the control of autonomic responses associated with emotion. *Ann Rev Neurosci* 1984; 7:43-65.

Spyer KM. Neural mechanisms involved in cardiovascular control during affective behavior. *TINS* 1989; 12: 506-513.

Squire LR. Mechanisms of memory. *Science* 1986; 232:1612-1619.

Swanson LW. Limbic system. En: Edelman G. (ed.). *Encyclopaedia of Neuroscience.* Boston-Basel, Birkhäuser, 1987; vol I: 589-591.

Vanderwolf CH, Kelly ME, Kraemer P, Streather A. Are emotion and motivation localized in the limbic system and nucleus accumbens? *Behav Brain Res* 1988; 27:45-58.

Capítulo 11

Funciones cognitivas

Rafael J. Salin-Pascual

- Organización funcional de la corteza cerebral
- El modelo cognitivo
- Acción y cognición
- Aspectos generales de las demencias
- Bibliografía

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LA CORTEZA CEREBRAL

La corteza cerebral es la responsable de gran parte de la planificación y la ejecución de las acciones de la vida diaria. La corteza cerebral humana es la más evolucionada; sin embargo, existe asimetría en la constitución de la corteza.

Una de las características de la corteza es que presenta surcos y circunvoluciones, con lo cual aumenta su extensión. Sin embargo, la corteza está organizada en columnas o módulos verticales que permiten la localización de las funciones cerebrales.

Morfológicamente la corteza se divide en cuatro lóbulos que reciben el nombre de los huesos debajo de los cuales se encuentran: 1) lóbulo frontal; 2) lóbulo parietal; 3) lóbulo temporal y 4) lóbulo occipital. Otras dos regiones importantes de la corteza cerebral son el lóbulo de la ínsula, localizado por dentro entre el lóbulo temporal y parietal, y la circunvolución del cíngulo, en la cara mesial de los hemisferios cerebrales (Fig. 11.1).

La frenología proponía ciertas estructuras u órganos independientes, cada uno dotado de una serie de funciones asignadas, las cuales nunca se comprobaron que existieran como tales. Sin embargo, lo que persistió de la frenología fue la idea de la localización de las funciones cerebrales. Estudios posteriores de neurofisiólogos y de neurocirujanos permitieron la identificación de regiones con funciones específicas. Por un lado están áreas en donde llegan las vías sensoriales, a las que se les dio el nombre de áreas primarias, como son el área somatosensorial 3,1,2 de la carta (mapa) de Brodman, localizada en la circunvolución poscentral. Existen áreas secundarias y terciarias, que en el caso de la información sensorial, integran el proceso de la percepción, es decir, ponen en contexto la información sensorial que llega con la experiencia cotidiana de cada individuo.

Lo mismo ocurre con las áreas motoras: distinguimos áreas motoras primarias, de asociación, premotoras, suplementarias, etcétera. Las neuronas de la corteza se dividen en neuronas de proyección o interneuronas locales. Las neuronas de proyección tienen somas de forma piramidal, y se localizan en las capas III, V y VI, y utilizan como neurotransmisor al glutamato, el cual es excitador. Las interneuronas se comunican con el ácido gamma-amino-butírico (GABA), y son inhibitorias. Éstas se encuentran en todas las capas de la corteza (Fig. 11.2).

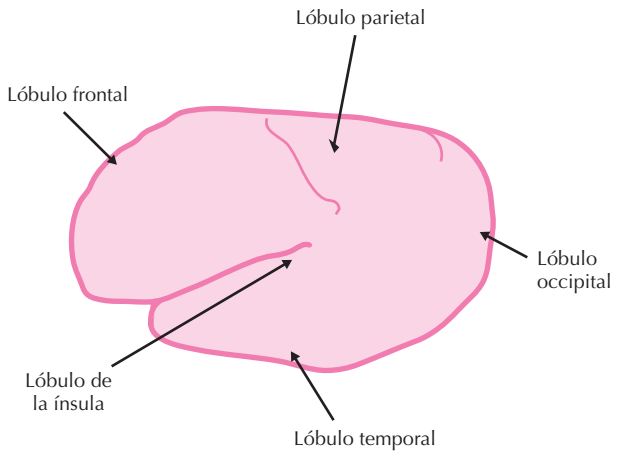


Figura 11.1. Lóbulos cerebrales en la cara lateral de los hemisferios cerebrales.

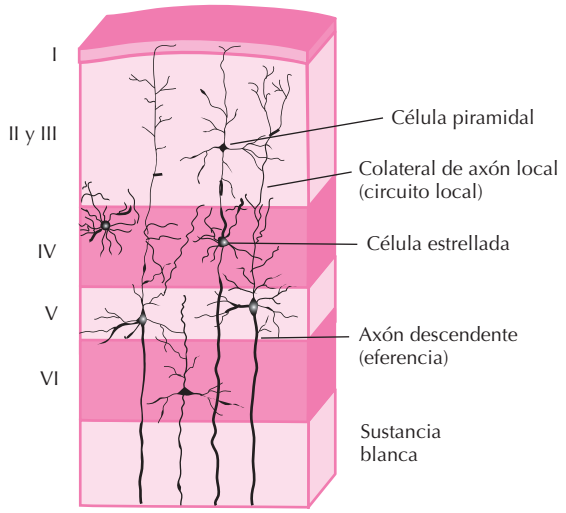


Figura 11.2. Capas de la corteza cerebral en el heterocórtex.

Áreas de la corteza cerebral

Se han identificado tres áreas sensoriales primarias: somatosensorial, visual y auditiva. Hay áreas más pequeñas para modalidades sensoriales como el gusto, el olfato y la sensibilidad vestibular. También existen un área motora principal y otras suplementarias y de coordinación de movimientos oculares (Tabla 11.1). El resto de la neocorteza consiste en áreas de asociación que son relevantes para los aspectos de percepción y cognición.

La región parieto-témporo-occipital comprende el área somatosensorial primaria, que se localiza por detrás de la cisura central (área 3, 1, 2 de Brodmann). La estimulación de esta región produce sensaciones táctiles y de comezón en zonas específicas del cuerpo, pero también puede evocar una respuesta motora, ya que hay una superposición de las áreas motoras y somatosensoriales. De hecho, las vías corticoespinal y corticobulbar contienen un porcentaje importante de fibras que provienen de esta región, lo cual ha llevado a proponer la existencia de una banda sensoriomotriz, que abarcaría la circunvoluciones precentrales y postcentrales (Fig. 11.3). El núcleo ventral posterior del tálamo es el sitio principal de las aferencias a esta región somatosensorial.

La representación sensorial de las diferentes partes del cuerpo en esta región es a lo que se le conoce con el nombre de homúnculo (hombrecito). La mitad contralate-

Tabla 11.1 Áreas primarias y de asociación de la corteza cerebral

Función	Lóbulo	Área de Brodmann
Somática primaria	Parietal	1, 2, 3
Visual primaria	Occipital	17
Auditiva primaria	Temporal	41, 42
Somática secundaria	Parietal	2
Visual secundaria	Occipital	18
Visual inferotemporal	Temporal	21, 20
Auditiva secundaria	Temporal	22
Áreas de asociación		
Parieto-témporo-occipital: Lenguaje e información sensorial diversa	Parietal, temporal, occipital	39, 49, 19, 21, 22, 37
Frontal: planificación de ejecución motora y cognición	Prefrontal	Por delante del área 6
Límbica: emoción y memoria	Temporal, parietal, frontal	6
Motora primaria	Frontal	4
Motora secundaria: áreas premotoras y suplementarias	Frontal	6

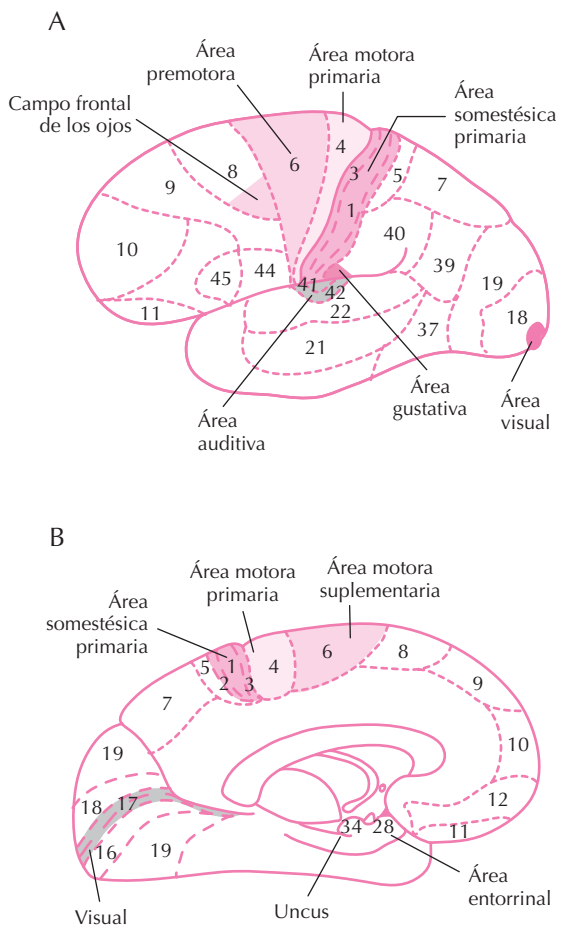


Figura 11.3. A. Carta de Brodmann en la cara lateral de los hemisferios. cerebrales. B. Carta de Brodmann en la cara medial de los hemisferios cerebrales.

ral de cuerpo se representa en forma invertida. La región de la faringe, lengua y maxilares se representan en la parte más ventral del área somestésica, seguida por la cara, mano, brazo, tronco y muslo. El área para el resto de la pierna y perineo está en la extensión de la corteza somestésica en la superficie medial del hemisferio. Las áreas para cada parte en particular del cuerpo están en proporción a la importancia sensorial, de tal forma que la lengua, por ejemplo, tiene una distribución amplia, lo mismo que la mano, mientras que otras regiones como la espalda y pies tienen una representación mínima.

El área somestésica secundaria se localiza en la pared dorsal del surco lateral en línea con el giro poscentral, y se extiende a la ínsula. Esta región recibe aferencia de los núcleos intralaminares del tálamo. La corteza somestésica de asociación está en el lóbulo parietal superior y se extiende hasta el lóbulo occipital (áreas 5 y 7 de Brodmann).

Las lesiones de la corteza somestésica de asociación producen un defecto en la comprensión del significado de la información sensorial, que se conoce como agnosia. Dependiendo de la extensión puede ser agnosia táctil o astereognosia; la forma más extrema se llama negación cortical.

El área visual primaria está rodeando el surco calcarino en la superficie medial del lóbulo occipital. La corteza visual primaria corresponde al área 17 de Brodmann, y también se la conoce como área estriada. Las fibras que llegan a esta región provienen del núcleo geniculado lateral del tálamo. La corteza visual de asociación rodea al área visual primaria en las superficies medial y lateral del hemisferio, se extiende a las áreas 18 y 19 de Brodmann (en el lóbulo occipital), y comprende zonas de la parte posterior del lóbulo parietal y porciones posteriores e inferiores del lóbulo temporal. Estas áreas reciben proyecciones del área 17, del pulvinar y de las regiones homólogas contralaterales.

Las áreas auditivas primarias (área acústica) se localizan en la parte ventral del surco lateral. La superficie superior del giro temporal superior, que forma el piso del surco, está marcada por los giros temporales transversos. Los dos más anteriores se denominan circunvoluciones de Heschl. Éstas se corresponden a las áreas 41 y 42 de Brodmann. La principal fuente de aferencias es el cuerpo geniculado medial del tálamo. Las aferencias provienen del órgano de Corti de ambos oídos. El área del gusto se localiza adyacente al área sensitiva general para la lengua, en el extremo inferior de la circunvolución poscentral, y se extiende hacia la ínsula y el opérculo frontal (área 43 de la carta de Brodmann). La olfacción llega a regiones del uncus del hipocampo, al limen insular y al cuerpo amigdaloide subyacente. Algunas más terminan en el componente entorrinal, el cual es una región importante del sistema límbico. En animales con una sensibilidad olfatoria elevada (macrosmáticos), esta conexión activa funciones como la reproducción o aspectos relacionados con la territorialidad.

La representación vestibular cortical se ha trazado mediante estudios de estimulación eléctrica, y se ha podido distinguir una zona en el llamado lobulillo parietal inferior y en la región que corresponde a la cabeza de la banda sensoriomotriz.

La neocorteza del lóbulo frontal presenta una serie de regiones motoras, además de otras funciones que se relacionan con las llamadas funciones mentales superiores o cognitivas complejas.

El área motora primaria se localiza por delante del surco central, y corresponde al área 4 de Brodmann, es una corteza gruesa agranular heterotípica, compuesta de manera preferente por neuronas piramidales. Las aferencias a esta área provienen de otras regiones motoras y premotoras, de la corteza somestésica y la división posterior del núcleo talámico ventral lateral, el cual a su vez recibe impulsos del cerebelo. Las eferencias de esta área forman los dos tractos de la llamada vía piramidal: corticoespinal y corticobulbar. La estimulación eléctrica de la región precentral produce la contracción de masas musculares principalmente contralaterales y de manera organizada, formando un homúnculo motor.

El área motora suplementaria corresponde al área 6 de Brodmann y se localiza en la superficie medial de los hemisferios, en tanto que el área motora del cíngulo está en la parte anterior del surco del cíngulo. Estas áreas también tienen una representación somatotópica. El área premotora también ocupa parte del área 6 de Brodmann y se localiza por delante del área motora primaria. Esta área premotora contribuye con fibras a la vía piramidal, y además se conecta con la corteza motora primaria. El área mencionada elabora programas motores para rutinas de movimientos que son necesarios para el desarrollo de habilidad y actividades que pueden ser entrenadas. Las áreas premotoras y motoras suplementarias son las que programan la actividad motora de destreza y se ha propuesto que son zonas que generan movimientos espontáneos, es decir, sin que sean respuesta a estímulos externos, sino por motivaciones propias del individuo o internas (véase más adelante). Las alteraciones en esta función pueden dar manifestaciones clínicas conocidas como apraxia, es decir, alteración de la manera en que se ejecutan los movimientos en ausencia de parálisis. Cuando el problema afecta a la escritura se denomina agrafia.

La región prefrontal corresponde al polo frontal, comprende las áreas 9 a 12 de Brodmann y presenta amplio desarrollo en el ser humano. Recibe aferencias de las cortezas de los lóbulos parietal, temporal y occipital.

Las áreas del lenguaje se localizan en dos zonas. El área receptora del lenguaje (área sensitiva del lenguaje) está formada por la corteza de asociación auditiva o área de Wernicke y ocupa el área parietal en los giros supramarginal y angular. El área de expresión del lenguaje (áreas 44 y 45 de Brodmann) ocupan las porciones opercular y triangular del giro frontal inferior, y se la conocía anteriormente como el área de Broca en honor al neuroanatomista francés.

Estructuras subcorticales

Hay una serie de estructuras que están formadas por grupos celulares y que tienen una comunicación anatómica y funcional con la corteza cerebral. Estas estructuras son los ganglios basales, el hipocampo y el núcleo amigdalino (Fig. 11.4). Los ganglios basales están formados por el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido. Estas estructuras se encargan de la regulación del movimiento fino e intervienen en la cognición de la llamada memoria de habilidades o no declarativa. Estas estructuras reciben información de las diferentes áreas de la corteza cerebral y una vez procesada esta información los ganglios basales se comunican con la corteza cerebral a través del tálamo, que dirige las proyecciones hacia el lóbulo frontal.

El hipocampo y las regiones de corteza asociadas a esta estructura forman el asta inferior de los ventrículos

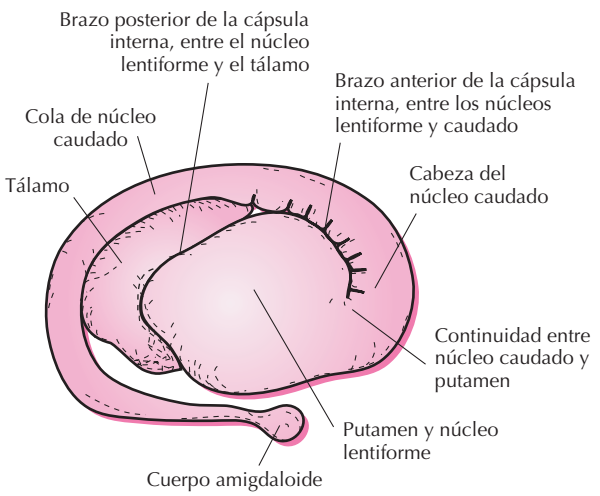


Figura 11.4. Configuración de los ganglios basales.

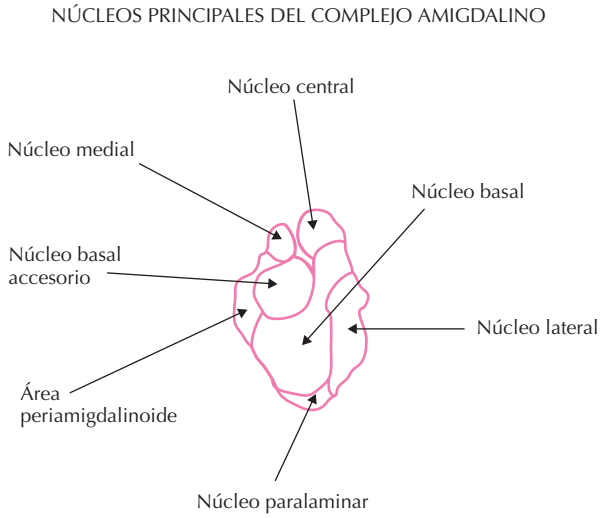


Figura 11.5. Complejo amigdalino y subdivisiones.

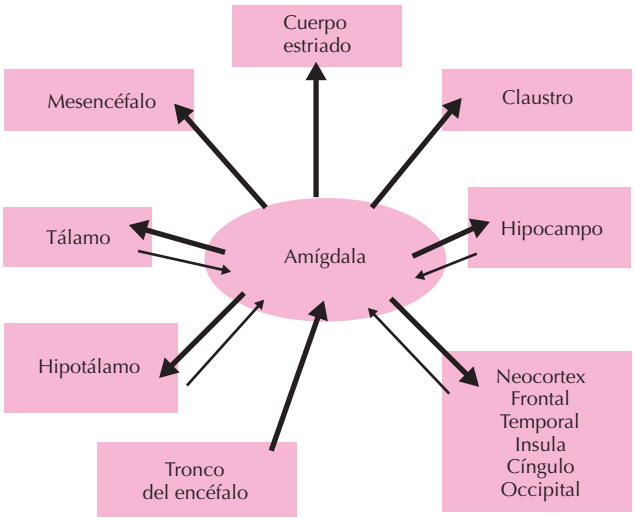


Figura 11.6. Conexiones del complejo amigdalino.

laterales. Estas estructuras tienen un papel relevante en las funciones de memoria. Recientemente se encontró que en este sito puede haber neurogénesis aun en etapas adultas. Esta zona se afecta en una forma de demencia conocida como enfermedad de Alzheimer. Las neuronas del hipocampo tienen a la acetilcolina como uno de sus neurotransmisores fundamentales.

El complejo amigdalino se encuentra por delante del hipocampo, y algunos anatomistas lo consideran parte de los ganglios basales, aunque funcionalmente tiene poco en común con dichas estructuras. El complejo amigdalino es un cúmulo de neuronas heterogéneas, que participa en el análisis del significado de las emociones. Se han descrito por lo menos 13 núcleos en el hombre y en los primates, por lo que el nombre más adecuado para esta estructura es complejo amigdalino. Los núcleos amigdalinos se pueden agrupar en tres zonas: 1) núcleos profundos (lateral, basal, basal accesorio y paralaminar); 2) región superficial (medial, anterior núcleo cortical posterior, núcleo lateral del tracto olfatorio y núcleo de la corteza periamigdalina); 3) otros núcleos (central, área amigdaloide anterior, área amigdalohipocampal y núcleo intercalado) (Fig. 11.5).

Esta estructura recibe proyecciones de las principales áreas sensoriales y proyecta a la neocorteza, los ganglios basales y el hipocampo. También se comunica con el hipotálamo para la manifestación neurovegetativa de las emociones (Fig. 11.6). Este sistema es vital para las respuestas de miedo. En el sistema de "ataque y huida", estas respuestas consisten en taquicardia, aumento del flujo sanguíneo, vasoconstricción, polipnea, sudoración. La amígdala se conecta también con el *locus caeruleus*, y entre estas dos estructuras regulan el sistema de estrés, con participación de neurotransmisores tales como la noradrenalina.

Las funciones de la amígdala están relacionadas con una serie de conductas complejas, como son la alimentación, la agresión, la filiación y las conductas sexuales.

EL MODELO COGNITIVO

El término cognición significa "con conocimiento de", e involucra a los procesos por medio de los cuales las cosas son conocidas. Este proceso implica la llegada de la información a ciertas estructuras del sistema nervioso central y la elaboración de la misma, poniéndola en el contexto de la experiencia previa.

En un contexto neurobiológico la cognición esta vinculada a los procesos de atender, identificar, planear y ejecutar respuestas con la información sensorial y motivacional.

La cognición incluye procesos de percepción, atención, memoria, lenguaje, imaginación, razonamiento, planificación y juicio. En un gran número de alteraciones neuropsiquiátricas se encuentran fallos cognitivos. El ejemplo más cercano es el de la depresión mayor, en el cual la persona afectada presenta trastornos de la concentración, la memoria y la atención, que desaparecen cuando la enfermedad remite.

Aspectos básicos de la cognición

Se requiere una comprensión de los diferentes componentes del fenómeno de cognición, de manera que aun cuando algunos de ellos se amplíen en otras secciones de este libro, se tenga una idea de que todos ellos forman parte de la función cognitiva.

Despertar o vigilia

Una condición necesaria para conocer es el tener un estado de despierto. En la actualidad sabemos que fisiológicamente el estar despierto se puede descomponer en: a) reacción de despertar; b) mantenimiento del estado de vigilia y c) vigilia atenta.

Los sistemas neurales que nos mantienen despiertos se localizan en las siguientes estructuras:

1. *Locus caeruleus*. Núcleo situado en el piso del IV ventrículo, con neuronas que en su mayoría trabajan con noradrenalina; interviene en el mantenimiento de la vigilia y vigilia atenta.
2. Núcleos del rafe pontino. Estos grupos de neuronas funcionan con serotonina como neurotransmisor, y desde esta región se conectan con estructuras diencefálicas y corticales, en especial con el área prefrontal.
3. Núcleos laterodorsal tegmental (LDT) y del tegmento del pedúnculo pontino (PPT). Las neuronas de estos núcleos intervienen en la reacción del despertar y en el inicio del sueño de movimientos oculares rápidos (activan a las células REM-on).
4. Región ventral tegmental anterior (VTA). Localizada en el mesencéfalo, con células dopaminérgicas, interviene en la vigilia atenta.
5. Región del hipotálamo posterior o mamilar. Las neuronas de esta región trabajan con histamina, y mantienen el estado tónico de la vigilia. El empleo de medicamentos antihistamínicos que crucen la barrera hematoencefálica producen somnolencia, por bloqueo histaminérgico.
6. Hipotálamo lateral y fórnix. Recientemente se descubrió que las neuronas de esta zona trabajan con dos neuropépticos llamados hipocretinas u orexinas, cuyos axones se conectan con la mayoría de los núcleos antes mencionados, activando su función de vigilia. En la narcolepsia, una enfermedad que se caracteriza por crisis de sueño, atonía muscular súbita (cataplexia), parálisis de sueño y fenómenos alucinatorios en la transición del sueño a la vigilia o viceversa, hay un problema con estos neuropéptidos. En un modelo animal de narcolepsia, con un patrón genético autosómico dominante (perro Doberman), se encontró que uno de los receptores de hipocretina (Hipo-2) tiene una mutación, que no permite el acoplamiento entre ligando y receptor.

Atención

La atención es la habilidad que tiene el cerebro para poder centrarse de manera conciente en una actividad, tarea o estímulo. Se requiere de la atención adecuada para poder funcionar en la vida diaria (en una plática, lectura, clase, observación de un fenómeno, etc.) A la atención sostenida se le llama también concentración.

La atención selectiva parece ser una función más básica que el sostener la atención. En esta zona intervienen las células noradrenérgicas (locus caeruleus); serotoninérgicas (rafe pontino) y la zona ventral tegmental anterior (VTA), que funciona con dopamina.

La atención sostenida también recibe el nombre de concentración o capacidad para concentrarse. La atención selectiva requiere de una serie de circuitos que involucran a la formación reticulada, hipocampo, tálamo y la corteza frontal.

Lenguaje

Éste es el medio por el cual se ejerce la comunicación de símbolos, ya sea escritos o auditivos. Los elementos constituyentes del lenguaje son:

1) Fluidez, la habilidad de producir normas gramaticales en un lenguaje; 2) comprensión, la capacidad para reconocer símbolos hablados o escritos; 3) repetición, la capacidad para repetir lenguajes o escritos sin errores; y 4) nombrar, la capacidad para etiquetar con un nombre un objeto.

Memoria

Éste es un proceso que permite al individuo el almacenamiento de experiencias y percepciones que serán recordadas posteriormente. La memoria puede ser descrita de diferentes formas: verbal, visual, declarativa y de procedimientos. Otra forma de organizar la memoria es en relación con el tiempo que transcurre entre su adquisición y la evocación: inmediata, reciente y remota.

La memoria inmediata también es conocida como memoria de trabajo, y está vinculada al proceso de atención y lenguaje. Una manera de evaluarla es mediante la evocación de listas de dígitos o nombres. La memoria reciente es más compleja y depende de la atención, el lenguaje, las emociones y algunos aspectos de la cognición compleja. Se explora en los pacientes con aspectos como la orientación en el espacio, tiempo y persona, y abarca sucesos en el lapso de las horas.

La memoria remota es la forma más compleja, y depende de la atención, del lenguaje y la motivación. En ella interviene una serie de estructuras cerebrales como son la amígdala, el hipocampo, los cuerpos mamilares, el tálamo y la corteza sensorial, así como las áreas de asociación.

Praxias

Consisten en la habilidad para integrar, comprender y ejecutar una tarea. Las fallas en este tipo de proceso se conocen con el nombre de apraxias, las cuales representan las fallas para integrar y ejecutar una serie de movimientos.

Cortezas primarias y de asociación

Una serie de cortezas de asociación interviene en la elaboración sensorial. Éstas son las llamadas áreas de asociación unimodal y multimodal, en las que la información sensorial primaria es integrada a la experiencia. Estas cortezas de asociación están localizadas en los lóbulos parie-

tal, temporal y frontal. La principal característica de estas cortezas es que corresponde a la neocorteza, es decir, está formada por seis capas.

Las cortezas de asociación reciben información de núcleos específicos del tálamo: el pulvinar, el núcleo laterodorsal posterior y el núcleo dorsomedial. Estos núcleos ya tienen información sensorial procesada en el tálamo, mientras que en las cortezas primarias la información sensorial llega de manera específica a ellas.

La otra fuente de información de las cortezas de asociación proviene de estructuras intracorticales, que proyectan de otras áreas. En este sentido hay conexiones corticocorticales ipsilaterales y conexiones interhemisféricas, que conectan área homólogas contralaterales por medio del cuerpo calloso y de otros sistemas.

Un tercer grupo de conexiones a las cortezas de asociación proviene del tronco del encéfalo, de sistemas de neurotransmisión como el serotoninérgico, el noradrenérgico y el dopaminérgico. Estas conexiones proporcionan un rango de atención que va desde alerta extrema a sueño de ondas lentas.

Las áreas de asociación multimodal se pueden clasificar de la siguiente manera:

1. El área de asociación posterior, que comprende áreas de los lóbulos parietal, temporal y occipital, las cuales vinculan información sensorial que se encarga de la percepción sensorial y el lenguaje.
2. Las áreas de asociación límbicas, localizadas en la cara medial de los hemisferios cerebrales, como la circunvolución del cíngulo, que se ocupan de la integración de las emociones.
3. El área de asociación anterior, o corteza prefrontal, que se encuentra por delante de la cisura central, que se encarga de la planificación y la ejecución del movimiento.

El área parieto-témporo-occipital interviene en la conciencia del propio cuerpo y de la situación de éste en el espacio. Esta corteza recibe información visual y somatosensorial. La corteza de asociación límbica maneja la información relacionada con las emociones y los aspectos de la memoria. La motivación es promotora de los eventos que se almacenan en la memoria. El hipocampo destaca como el área cortical en la que la actividad cognitiva es registrada y los datos relevantes en términos de motivación se almacenan de manera más eficiente.

La corteza prefrontal elabora lo que en neuropsiquiatría clínica se conoce como las funciones mentales superiores: capacidad de juicio, síntesis, abstracción, capacidad de planificación futura. En el curso de la evolución, esta zona del cerebro es de adquisición reciente (neocorteza). En estudios recientes con resonancia magnética funcional se ha podido observar que la corteza prefrontal madura de manera lenta, y que finaliza este proceso alrededor de los 18 años. Aspectos complejos como la personalidad, es decir, la manera de ser y de comportarse específica de cada individuo, parecen radicar en esa zona.

Phineas Gage, un capataz que dirigía una cuadrilla que construía vías de ferrocarril en Nueva Inglaterra, sufrió un accidente en el siglo XIX. Antes del accidente Phineas era cumplidor, trabajador, respetuoso, prudente en la ingestión de alcohol y difícilmente profería insultos. El accidente consistió en una explosión de dinamita, en la cual una barreta cruzó la parte anterior del cráneo sin matar a Phineas. Al recuperarse del accidente, Phineas era otro: informal, soez y dado al exceso en la bebida.

Procesamiento de la información para la elaboración cognitiva

Éste es un proceso que se realiza por niveles jerárquicos: áreas sensitivas primarias, seguido de áreas de asociación sensorial unimodal, y finalmente áreas de asociación multimodales. La información sensitiva es redundante y además se procesa en paralelo. Diferentes formas sensitivas convergen en la corteza multisensorial, en donde hay un manejo polisensorial. Estas últimas áreas se conectan con la corteza frontal de asociación, para fines de planificación. Estas áreas de asociación frontales seleccionan programas motores, generados en el pasado y que han dado buenos resultados.

Las vías sensoriales específicas, en las que converge información visual, auditiva, somática, envían proyecciones a regiones multimodales de las cortezas prefrontal, parietotemporal y límbica.

Circuitos neuronales y cognición compleja

La corteza prefrontal nos ejemplifica el funcionamiento de los centros de integración de lo que llamamos cognición. Las regiones que se han propuesto como centrales al proceso de la cognición son:

1. Prefrontal lateral
2. Prefrontal medial
3. Orbitofrontal

Estas regiones controlan aspectos tales como la toma de decisiones sobre la ejecución de tareas motoras conscientes; inteligencia social y resonancia afectiva consciente de las emociones. En esta serie de funciones intervienen diversas estructuras, las cuales funcionan como una unidad funcional, de tal forma que la aceptación de una afecta a las demás. Las estructuras relevantes para la cognición son:

A. Lóbulo frontal
B. Estriado (caudado / putamen), globo pálido
C. Sustancia negra
D. Tálamo

Algunos de los sistemas de neurotransmisión y las vías que los contienen se describen a continuación:

1. Aferentes dopaminérgicos, los cuales provienen de la región tegmental ventral anterior (VTA), y que se dirigen hacia los lóbulos frontales. Estas vías son de naturaleza excitatoria.
2. Proyecciones glutamatérgicas (excitatorias), del lóbulo frontal al estriado, y serotoninérgicas (funcionalmente inhibitorias), que proyectan desde los núcleos del rafe al lóbulo frontal.
3. Proyecciones GABAérgicas (inhibitorias), que proyectan del estriado al globo pálido y a la sustancia negra.
4. Proyecciones GABAérgicas (inhibitorias), que proyectan del globo pálido al núcleo subtalámico.
5. Proyecciones glutamatérgicas, de los núcleos subtalámicos al globo pálido interno.
6. Proyecciones GABAérgicas (inhibitorias), del globo pálido interno al tálamo.
7. Proyecciones glutamatérgicas (excitatorias), que proyectan del tálamo y de regreso a los lóbulos frontales.

Las cortezas orbitofrontal y prefrontal medial se conectan con la corteza límbica y por medio de ella con otras estructuras del sistema límbico, como son la amígdala y la corteza del cíngulo. Se ha propuesto que una de las funciones de estas conexiones es la de evaluar la consecuencia de nuestros actos, hacia el futuro. Esta función tiene gran relevancia en la planificación, al igual que detectar las consecuencias de nuestras acciones. Si bien se ha dicho repetidamente que no hay una región única de la moral, sí se ha propuesto que esta zona de la corteza podría estar relacionada con una inhibición de lo que es inmoral. Personas con lesiones en esta zona suelen tener conductas sociopáticas.

Las lesiones de las áreas de asociación prefrontales interfieren en la planificación motora. Este hecho se pone de manifiesto en experimentos en los que los estímulos ante los cuales se tendrá que responder no están presentes, sino desfasados temporalmente. Los animales sin lesiones en estas estructuras responden ante la anticipación de un estímulo que está desfasado, mientras que los animales con lesiones bilaterales en las regiones prefrontales no pueden responder adecuadamente. Esto indica que hay una activación de la memoria a corto plazo. La deficiencia se encuentra en la llamada "memoria activa", que puede compararse con el concepto de memoria RAM de los ordenadores. Este concepto de memoria activa implica componentes verbales y visuales y un ejecutor central. La atención, como una función de la cognición, queda implícita en este tipo de memoria activa.

La activación de las neuronas de la región prefrontal es selectiva para la localización de los estímulos en el campo visual, y existe una organización por módulos. El surco principal de la convexidad frontal divide la región frontal en: la corteza en torno al surco; la región ventral al surco y la región dorsal al surco. La región ventral almacena información relevante sobre qué es el objeto, sobre su forma y su color. La región dorsal mantiene información sobre la ubicación del objeto en el espacio.

Las lesiones de los lóbulos prefrontales producen una disminución en la capacidad de planificación y organización, en las actividades de la vida diaria, sin que se afecten otras funciones cognitivas como la inteligencia, la percepción y la memoria a largo plazo. Esta región en los seres humanos tiene una inervación dopaminérgica relevante, y en estudios con resonancia magnética funcional en enfermos con esquizofrenia se ha visto que hay un estado de hipofuncionamiento.

La corteza frontal como paradigma cognitivo

La corteza frontal está recibiendo información de eventos externos e internos, y con esto genera nuevos esquemas para la acción voluntaria, la decisión, la volición y el deseo. Las acciones tienen un propósito, es decir, conductas dirigidas, son acciones voluntarias, aunque no del todo autónomas, con elementos de selección y control. El lóbulo frontal puede ser visto como el área final, sobre la cual confluye toda la información sensorial para la toma de decisiones. La región prefrontal es una de las cortezas más intensamente conectadas con diferentes áreas.

Las alteraciones neuropsiquiátricas han proporcionado pruebas relevantes del funcionamiento de la corteza frontal en general y prefrontal en especial. Existen factores comunes en las alteraciones que afectan a estas estructuras, y destacan los aspectos cognitivos, motores y emocionales. Puede haber un predominio de alteraciones neurodegenerativas (enfermedades de Parkinson y Huntington), problemas del neurodesarrollo (síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno por déficit de atención, esquizofrenia y, posiblemente, autismo y depresión mayor). Las alteraciones cognitivas, motoras y emocionales son un factor común en diferentes grados de expresión.

Se han propuesto 5 circuitos que conectan estructuras subcorticales tales como los ganglios basales con áreas de la corteza frontal. Los cinco circuitos comparten estructuras y organización, se originan en el lóbulo frontal y se proyectan de manera subsiguiente al estriado, globo pálido y sustancia negra.

1. **Circuito esqueletomotor**. Se origina en las regiones de la corteza motora y premotora, y en la corteza somatosensorial. Pasa por el putamen, globo pálido dorsolateral y el núcleo ventrolateral del tálamo, para regresar conectándose con la corteza motora suplementaria. La lesión de este circuito ocasiona acinesia (inmovilidad) y bradicinesia (lentitud de movimientos), característicos de la enfermedad de Parkinson.
2. **Circuito oculomotor**. Se origina en la corteza frontal y en las regiones para los movimientos conjugados de los ojos, y se conecta con el componente del núcleo caudado del estriado. Pasa por la porción dorsomedial del globo pálido y las regiones ventral anterior y dorsomedial talámicas, para

cerrar el circuito en la región frontal de movimientos oculares.

3. **Circuito prefrontal dorsolateral**. Se origina en la región dorsolateral prefrontal, proyecta a la porción dorsolateral de la cabeza del núcleo caudado, al globo pálido y a los núcleos talámicos ventral anterior y dorsomedial, para volver a cerrar el circuito en la corteza de origen. La lesión produce problemas ejecutivos, con dificultades de organización, memorias de trabajo y de acción.
4. **Circuito lateral-orbitofrontal.** Se origina en la porción inferior y lateral de la corteza prefrontal, y de ahí proyecta a las regiones ventromediales del núcleo caudado y la región dorsomedial del globo pálido, para regresar a la corteza por medio de las vías que van de los núcleos del tálamo ventral anterior y dorsomedial. Este circuito es especialmente relevante para funciones de personalidad, socialización, restricción de impulsos, empatía, y autoobservación. La lesión de este circuito tiene como consecuencia irritabilidad, impulsividad y desinhibición. Todo lo anterior puede observarse en las etapas tempranas de la enfermedad de Huntington.
5. **Circuito del cíngulo anterior**. Éste se origina en la región del cíngulo anterior, y proyecta al núcleo accumbens (porción anterior del estriado), a los tubérculos olfatorios, a regiones del caudado ventromedial y putamen. Regresa a la corteza a través del globo pálido rostrolateral y el tálamo dorsomedial al cíngulo anterior. La lesión de alguno de los componentes de este circuito produce apatía, reduce la iniciativa y ocasiona el llamado mutismo acinético.

La corteza prefrontal dorsolateral

La corteza prefrontal dorsolateral es el punto de unión entre la sensación y el movimiento. En ese sitio se hace una integración con las estructuras encargadas de la memoria a largo plazo de estructuras del lóbulo temporal (hipocampo) y la corteza pariental (integración espacial y de praxias). Ahí se establece una memoria activa y de trabajo y se tienen, a manera de programas y mapas, planes de acción para movimientos actuales y futuros. En la Tabla11.2 se muestra una serie de funciones propuestas para la corteza prefrontal.

La corteza orbitofrontal lateral

Las lesiones de este tipo de corteza dan como resultado alteraciones en las áreas cognitivas y sociales. En las personas que presentan lesiones en esta corteza se ha observado un conjunto de síntomas: irritabilidad, labilidad emocional, aumento en el habla, risas inmotivadas, euforia, hipomanía, respuestas inapropiadas en contextos sociales, hipersexualidad, brotes de violencia y agresión, sociopatía y trastorno obsesivo-compulsivo.

Tabla 11.2. Funciones propuestas para la corteza prefrontal

- Capacidad para conductas autónomas sin guía externa.
- Capacidad para perseverar en ausencia de dirección externa.
- Dirigir la conducta cuando la meta es remota y aun abstracta.
- Autodirección, autoobservación y autorregulación.
- Habilidad para organizar una respuesta conductual para resolver problemas complejos y novedosos.
- Síntesis mental para acciones que no son rutinarias.
- Planificación y regulación de conductas adaptativas y con metas dirigidas.
- Capacidades para resolver problemas, espontaneidad, juicio, planificación, autocrítica, elaboración de estrategias de decisión.
- Espontaneidad y fluidez en los pensamientos y acciones.
- Flexibilidad cognitiva.
- Habilidad para buscar en la memoria de manera sistemática y eficaz.
- Habilidad para cambiar y mantener rumbos de acciones.
- Habilidad para inhibir respuestas hasta el momento apropiado.
- Habilidad para enfocar y mantener la acción.

La corteza orbitofrontal, con fines de estudio fisiológico, puede ser dividida en dos regiones: la medial y la lateral. Estas dos regiones están involucradas en lo que se conoce como las conductas significativas, para resaltar el aspecto motivacional y la forma en la que este área ejerce de puente entre las informaciones sensoriales, límbicas (emocionales) y motoras. Las cuatro funciones que se han observado en esta región son:

1. Reconocimiento y reforzamiento de estímulos. Los animales que son lesionados en esta área presentan las siguientes alteraciones: hiperoralidad, es decir, aumento de la conducta de llevarse a la boca y probar una serie de alimentos y objetos sin propiedades alimenticias. Esta región está involucrada en un circuito con la amígdala y el hipotálamo lateral. Este tipo de conducta se observa también en el síndrome de Klüver-Bucy. Esta región tiene una amplia inervación de células dopaminérgicas, por lo que los antagonistas dopaminérgicos (antipsicóticos), inyectados directamente en la región, modifican la estimulación intracraneal en un esquema dependiente de la dosis.
2. Aprendizaje estímulo-respuesta. Algunas células de la región orbitofrontal, en animales de laboratorio, muestran cambios en la frecuencia de su actividad, dependiendo del significado del estímulo detectado. Las lesiones de la amígdala, la corteza orbitofrontal o el núcleo medio dorsal del tálamo afectan a la capacidad para reconocer estímulos asociados con características apetitivas.
3. Codificación para modificaciones en el contingente de reforzamiento. Las células de la región orbitofrontal cambian su frecuencia de activación cuando el contingente reforzado cambia.
4. Aspectos relacionados con la capacidad para emocionarse, la personalidad y las funciones autonó-

micas. Las lesiones en los seres humanos llevan al sujeto afectado a experimentar disgusto ante las situaciones novedosas. Otros rasgos observados son reducción de la agresividad, aumento de la euforia, aumento global de los aspectos emocionales, a veces incoherentes o exagerados para el contexto social en el que se presentan (p. ej., risas o llanto fuera de contexto).

Circuitos del cíngulo anterior y mesiales

Las lesiones en las regiones mesial y anterior del cíngulo se asocian con alteraciones en la exploración, la motivación, la atención y la acción. Los pacientes presentan apatía, abulia e hipocinesia, sin que tengan una alteración del tipo de la depresión mayor. La corteza anterior del cíngulo está involucrada en movimientos de las manos, aunque de una manera diferente a la coordinación que tiene la corteza motora suplementaria. En la zona de la corteza, por encima de la región callosa anterior, se conecta con la corteza premotora y con la corteza prefrontal dorsolateral. Es posible que el movimiento de las manos que controla tenga que ver con el vínculo de estos movimientos y el tono del discurso o el énfasis que se hace al estar expresando una emoción.

Esta zona de la corteza frontal está particularmente activa en situaciones de gran demanda, que requieren un control ejecutivo, la división de la atención, la resolución de conflictos, la detección de los errores, la monitorización de las respuestas y la iniciación y persistencia de determinadas conductas.

Áreas motoras suplementarias y premotora

Estas áreas claramente interactúan con el cíngulo anterior y con la corteza motora primaria. Ambas cortezas reciben conexiones del globo pálido. Las regiones premotoras, las áreas premesiales, la corteza anterior del cíngulo y la corteza motora primaria envían conexiones a las astas anteriores de la médula espinal, con vías que tienen sinapsis glutamatérgicas. La corteza lateral premotora está particularmente activa durante los movimientos voluntarios. La corteza suplementaria motora genera movimientos que no se originan como consecuencia de estímulos externos, sino por motivaciones o necesidades internas del individuo.

ACCIÓN Y COGNICIÓN

En el proceso de aprendizaje, los estudios de diagnóstico por imagen cerebral han podido establecer la secuencia de eventos. Por ejemplo, en una actividad motora nueva se activan la región premotora lateral, el cíngulo anterior, la corteza prefrontal dorso lateral y la parietal. El despliegue de atención aumenta la activación en regiones tales como el estriado y la corteza cerebelosa, mientras que la activación de la cabeza del núcleo caudado baja cuando se establece el aprendizaje. En condiciones de preaprendizaje, la corteza motora suplementaria está activada.

En situaciones en las que la persona decide internamente iniciar un movimiento voluntario, que él mismo regula y que él mismo inicia, hay una activación de las siguientes regiones: la corteza prefrontal dorsolateral, el cíngulo anterior, el área motora suplementaria, la corteza parietal inferior, el putamen y el tálamo.

Por el contrario, cuando el evento es externo y la persona responde a esto e incluso se anticipa, se observa una activación del área premotora lateral, el cíngulo anterior, la corteza inferior parietal, el cerebelo y el putamen. De forma particular, como ya se ha comentado, la corteza premotora suplementaria es la que media el inicio de movimientos autogenerados, que no se activan como resultado de eventos externos.

Lenguaje y afasias

El lenguaje es la capacidad de comunicarnos con signos, los cuales son expresiones codificadas de parte de nuestros pensamientos. Los pensamientos no son lenguaje, son la capacidad de tener ideas nuevas e integrarlas con ideas antiguas. El pensamiento puede tener ausencia de lenguaje. Se puede tener pensamientos con imágenes, conceptos y proposiciones abstractas.

Noam Chomsky propuso en 1959 que los niños tienen un circuito específico para aprender un lenguaje. Sin embargo, esto no se ha corroborado, aunque lo que sí parece es que tienen una capacidad elevada para aprender cualquier lenguaje al que sean expuestos. Se ha comprobado que los niños tienen la capacidad de generar lenguajes complejos si se les suministran los rudimentos de un dialecto.

Las afasias como modelos naturales para el estudio del lenguaje

Al no existir un modelo animal del lenguaje, gran parte del conocimiento inicial que se tuvo del lenguaje y las áreas corticales encargadas de él provino de las enfermedades o lesiones en diferentes áreas del cerebro.

Estos estudios indicaron que en la mayoría de los seres humanos el lenguaje proviene del hemisferio izquierdo (aproximadamente el 96 % de las personas). Las dos áreas corticales relevantes para el habla son las áreas de Broca y de Wernicke. Esto llevó a los neurólogos a desarrollar un modelo de lenguaje que se conoció con el nombre de Wernicke-Geschwind. Este modelo contempla los siguientes supuestos: 1) El área de Wernicke funciona como un centro de llegada de la información proveniente del lenguaje, y la región de Broca es el área efectora o motora. 2) El fascículo longitudinal anterior comunica estas dos regiones, de manera unidireccional, de tal forma que lleva información de la región de Wernicke a la de Broca. 3) Se piensa que ambas áreas interaccionan con otras multimodales. 4) Los significados no verbales se transforman en imágenes acústicas en el área de Wernicke

Tabla 11.3. Tipos de afasia y localización neuroanatómica

Tipo	Locución	Comprensión	Localización
Broca	Interrumpida Pausas de emisión	Conservada	Frontal
Wernicke	Fluida y carente de significado	Muy alterada	Temporal, circunvolución angular e ínsula
Conducción	Fluida	Conservada	Giro supramarginal
Motora transcortical	Interrumpida	Buena	Anterior o superior al área de Broca
Sordera verbal	Parafásica o normal	Alterada	Giro temporal superior bilateral o izquierda
Ceguera verbal	Incapacidad para leer en voz alta	Normal	Calcarina
Mutismo verbal	Mudez con capacidad de escribir	Normal	La región del área de Broca
Afasia anómica	Dificultad para encontrar palabras aisladas	Normal	Lóbulos temporales en diferentes sitios

y se conducen a la de Broca para su vocalización. La capacidad de lectura implica la participación de áreas occipitales, que se conectan con el área Wernicke. Este modelo sirvió de base para la clasificación más conocida de las afasias (Tabla 11.3); sin embargo, con el avance de la tecnología de imágenes cerebrales, se han podido constatar las limitaciones del modelo de Wernicke-Geschwind.

Las áreas de Broca y Wernicke no tienen unas funciones tan específicas como se ha propuesto, y el fascículo longitudinal superior del cerebro es bidireccional, con extensiones a las cortezas somatosensorial, prefrontal y motora. Hay otras regiones corticales y subcorticales del hemisferio izquierdo que también están involucradas en el lenguaje: son las cortezas de asociación frontal, temporal y parietal izquierdas y la región de la ínsula izquierda. También participan las áreas prefrontales y del cíngulo, que se encargan del control ejecutivo.

En esta nueva concepción de la generación del lenguaje se han propuesto tres sistemas: a) sistema de ejecución del lenguaje con las áreas de Wernicke y Broca, áreas de la ínsula y ganglios basales; b) sistema de mediación: regiones asociativas de la corteza temporal, parietal y frontal y c) sistema conceptual, o conjunto de sistemas localizados entre las regiones de cortezas asociativas y que se relacionan con el conocimiento conceptual.

Papel del hemisferio derecho en el lenguaje

En el hemisferio derecho se localizan funciones muy importantes para el lenguaje, como son el énfasis, el ritmo y la entonación, que son aspectos de la prosodia de comunicación y la emoción que se puede enfatizar en la locución. Además este hemisferio participa en la pragmática del lenguaje.

Lateralidad hemisférica

Roger Sperry y su grupo estudiaron a un grupo de pacientes que debido a un problema de epilepsia intratable se sometieron a la sección del cuerpo calloso, y de esta forma quedaron con los hemisferios cerebrales escindidos. En uno de estos estudios se proyectaron palabras a uno solo de los hemisferios, es decir, se presentaron estímulos a los hemisferios derecho e izquierdo. Las palabras que se enviaban al hemisferio izquierdo podían ser leídas y comunicadas en su concepto y relación con otros objetos, pero no ocurría lo mismo con las que se proyectaban al hemisferio derecho. En otros experimentos se vio que el hemisferio derecho estaba mejor equipado para tareas que implican aspectos espaciales y estéticos, geométricos y de simetría.

Estos hallazgos conformaban estudios previos en animales de laboratorio, sobre la asimetría de los hemisferios cerebrales. El hemisferio izquierdo, en los sujetos diestros, es la parte del cerebro que habla, mientras que el izquierdo es la que se encarga de funciones tales como la pronunciación y el tono de las palabras Cada uno de los hemisferios puede procesar y almacenar información de manera independiente, como lo mostraron estos trabajos. Estos trabajos se han reproducido en sujetos sin epilepsia y con lesiones en cuerpo calloso que requerían la hemisección.

Mediante las técnicas de escucha dicótica, en las que se pueden presentar estímulos auditivos, sonidos y palabras a cada uno de los oídos de manera independiente, se observa que las palabras que se dirigen al hemisferio izquierdo a través del oído derecho son mejor comprendidas que en la situación inversa. Lo mismo ocurre en los trabajos con proyección de imágenes a un solo hemisferio cerebral. En pacientes con el cerebro escindido hay una mejor comprensión del objeto cuando éste se proyecta al hemisferio izquierdo. El hemisferio derecho es más hábil en la percepción de emociones a través del lenguaje no verbal y de las expresiones faciales.

Aprendizaje y memoria

Los conceptos de memoria y aprendizaje están íntimamente relacionados. El aprendizaje es un proceso mediante el cual se adquiere nueva información. La memoria se refiere a la persistencia de lo aprendido, en un estado que puede ser evocado posteriormente. En este sentido, la memoria es el resultado del aprendizaje.

En los libros de neurología la memoria se divide en tres tipos de memoria: inmediata, mediata y tardía. La memoria inmediata tiene un curso temporal de segundo a minutos; la mediata, un lapso de minutos a horas, en tanto que la tardía está en el intervalo de días, meses y años.

Otro de los conceptos propuesto por los investigadores de este campo es la existencia sólo de dos formas de memoria: memoria de corta duración (MCD) y memoria de larda duración (MLD). La primera se refiere a sistemas que retienen información sólo de manera temporal, mientras que la segunda hace referencia a la retención de información más o menos permanente.

En el grupo de procesos mnésicos que constituyen la MCD encontramos la memoria de trabajo, la cual se describe como un espacio de trabajo en el cual se mantiene información mientras ésta es procesada. Esta información puede provenir de la MLD y de información recién adquirida que se está incorporando o se está utilizando durante periodos cortos de tiempo para luego desecharla. Por ejemplo, en el caso de una dirección a la cual debemos de dirigirnos, esta implica un conocimiento de ciertas rutas, o la zona por la cual accederemos a la calle de la dirección, pero una vez que llegamos al domicilio buscado, esa información puede ser desechada. El conocimiento de la zona en donde está la dirección esta relacionada con la MLD, el de la dirección nueva con la MDC, y ambas se encuentran situadas en la memoria de trabajo mientras se accede a la casa buscada.

Se considera que la memoria de trabajo puede atender diferentes tareas de manera simultánea, en un proceso en paralelo. Esto es, se puede buscar una dirección, sostener una conversación y conducir un automóvil.

La MLD se puede dividir en dos procesos: la memoria declarativa y la memoria de procedimientos. La memoria declarativa es la que puede ser accesible directamente de la recolección de la conciencia a través del lenguaje. La memoria de procedimientos o no declarativa es aquella que se relaciona con habilidades y capacidades de ejecución.

La formación de MLD depende de cambios en la conectividad sináptica, y estos cambios a su vez serán el resultado de una serie de cambios neurobiológicos, que tienen que ver con aspectos metabólicos, síntesis de macromoléculas y cambios morfológicos. En el caso de la MCD los cambios se dan en términos de sinapsis.

Estructuras anatómicas relacionadas con la memoria

Estudios de neurocirugía, por ablación y lesión de ciertas zonas encefálicas, al igual que trabajos con animales de laboratorio, han llevado a suponer que, si bien no hay un centro único de la memoria, ésta se encuentra localizada en diferentes regiones: lóbulo temporal, la corteza temporal ventral y medial, el núcleo amigdalino y la formación del hipocampo (hipocampo, subículo y circunvolución dentada), así como la corteza entorrinal, perirrinal y parahipocámpica. El conocimiento almacenado como memoria explícita se adquiere a través del procesamiento de información en las áreas de asociación polimodal corticales (cortezas prefrontales, límbicas y parieto-occipito-temporal). La información ahí es transportada en serie a las cortezas parahipocámpica y perirrinal, a continuación a la corteza entorrinal, a la circunvolución dentada, al hipocampo, al subículo y finalmente de nuevo a la corteza entorrinal.

Formas de aprendizaje

Una forma de aprendizaje es el aprendizaje asociativo, el cual se da por la asociación entre dos eventos, como por ejemplo un estímulo y una respuesta, una respuesta y sus consecuencias. También pueden participar dos o más estímulos. En el condicionamiento clásico o pavloviano se forma una asociación entre un estímulo inicialmente neutral y un evento. Pavlov descubrió que un perro podía salivar cuando antes de presentarle alimentos se hacía sonar una campana. Esto se logra por la secuencia repetida de campana – comida – salivación.

El aprendizaje instrumental o condicionamiento operante se forma entre la asociación de la conducta y sus consecuencias. Mediante ensayo y error, un animal aprende a abrir una caja o a salir de una manera de la misma mediante la realización de una operación conductual que puede ser el mover una palanca, y una vez que lo aprende sigue ejecutando esa misma operación. El aprendizaje condicionado y el instrumental forman parte de los llamados aprendizajes asociativos.

Los aprendizajes no asociativos son la habituación, la sensibilización y la impronta, los cuales implican el aprendizaje con uno o dos estímulos sin asociación temporal. En la habituación hay una disminución de la respuesta a un estímulo en la medida en que éste se repite. La estimulación repetida a una zona sensorial muestra que el animal va a responder cada vez menos al estímulo, aun cuando el registro de la actividad eléctrica de los nervios sensoriales aferentes siga indicando que se está conduciendo la información sin que ésta decaiga. Algunas de las reglas clásicas de la habituación son las siguientes:

1. Cuanto más débil sea un estímulo, más rápido disminuirá la magnitud de la respuesta.
2. Si el estímulo no se presenta durante un periodo de tiempo largo, se recupera la amplitud de la respuesta inicial.
3. La habituación a un estímulo X puede causar habituación a otro estímulo Y, si éstos son similares.

En el caso de la deshabituación y sensibilización, un estímulo muy intenso puede incrementar la respuesta, aun cuando se mantenga la misma intensidad del estímulo. Algunas personas proponen que este fenómeno se describe mejor como sensibilización (véase más adelante).

El caso de la impronta se ha observado en animales de edades tempranas. Los animales siguen al primer objeto relativamente grande que ven. Este hecho fue demostrado por Konrad Lorenz y su famoso experimento de los gansos, en el cual los polluelos seguían a Lorenz por todos lados. A este fenómeno se le llama impronta filial o troquelado. Este fenómeno ocurre en animales precociales, que nacen ya con un desarrollo avanzado del sistema nervioso, en contraposición con los animales altriciales, como

el ser humano, que nacen con una inmadurez relativa del sistema nervioso. Hay una etapa crítica para que se manifieste el troquelado y dura sólo algunos días.

Bases moleculares del aprendizaje y la memoria

Existen diferentes experimentos que apoyan el hecho de que una serie de sistemas de neurotransmisión están involucrados en el aprendizaje y la memoria. Por otro lado, también hay pruebas morfológicas que indican un aumento en el número de sinapsis, dendritas y, recientemente, también de células nerviosas.

Los trabajos con ambientes enriquecidos o sin enriquecer han mostrado que los niveles de la enzima que destruye la acetilcolina, la acetilcolinesterasa (Aco), están aumentados en diferentes zonas del cerebro de los animales en ambientes enriquecidos y que, además, se renuevan constantemente. El aumento de la Aco indica un proceso de inducción enzimática, en el cual cuanto mayor es la cantidad de sustrato (en este caso, la acetilcolina), mayor es la actividad o las unidades de enzima para hacer frente a la demanda. Además se observa un aumento en el peso de los cerebros de animales en ambientes enriquecidos. Esto, como se ha demostrado después, indica diferencias en el grosor de la corteza, hecho que se debe, al menos, a dos procesos: un aumento del número y la arborización de las dendritas y un aumento de las espículas, que son las zonas de interacción sináptica con las células que reciben la información; es decir, un aumento en el proceso de sinaptogénesis.

La sinapsis clave para el aprendizaje y la memoria

Se contemplan dos posibilidades: una de aumento en el número de sinapsis y otra en la eficiencia de las mismas, aunque la combinación de ambas también es posible.

Muchos cambios fisiológicos durante el aprendizaje pueden alterar la respuesta presináptica y postsináptica, o posiblemente ambas. El primer caso implica un aumento en los mecanismos presinápticos que llevan a una mayor disponibilidad del neurotransmisor (NT) en la hendidura sináptica (síntesis y liberación del NT). Los mecanismos postsinápticos involucran cambios en la respuesta de los receptores a NT; esto puede ocurrir por aumento en el número de los mismos (*up-regulation* o regulación hacia arriba), por modificaciones en las constantes de afinidad de los receptores por sus ligandos o por un fenómeno conocido como sensibilización, en la cual las respuestas ante la misma cantidad de ligandos o NT aumentan. Las áreas de contacto sináptico entre botón terminal y espículas han mostrado un incremento como resultado de los procesos de aprendizaje.

Mecanismos de aprendizaje en neuronas aisladas

Las primeras formas de aprendizaje que se conocen a nivel celular son la habituación y la sensibilización. Eric Kandel (Premio Nobel de Medicina, psiquiatra y neurocientífico) y cols. estudiaron la conducta de la babosa marina *Aplysia californica*, que produce un mecanismo de retracción del sifón, el cual conecta a las branquias. En estudios realizados en las células del ganglio abdominal se pudo determinar cuáles eran los componentes moleculares de la habituación.

A medida que se administraba un programa de estímulos, se observó que los registros intracelulares de las neuronas motoras presentaban una disminución de las tasas de descarga durante la habituación. Esto podía ser el resultado de un cambio en la salida de NT presináptico o de cambios en los receptores postsinápticos, como ya hemos mencionado con anterioridad.

Se advirtió que los potenciales excitatorios postsinápticos (PEPS) disminuían progresivamente durante la estimulación repetida sensorial, lo cual explicaba lo reportado en los registros intracelulares de las neuronas motoras. Se estableció que la disminución en los PEPS estaba relacionada con una disminución de la liberación del NT y que esto ocurre porque el calcio extracelular decae y, por consiguiente, también los flujos entrantes de corrientes de calcio al botón terminal, con lo que hay menos vesículas sinápticas adosadas a los sitios de liberación.

La baja en la liberación del NT en la sinapsis implica una disminución del número de iones calcio que entran en las terminales de las neuronas sensoriales en cada potencial de acción. Además, la estimulación repetida produce una inactivación de los canales de calcio presinápticos.

La habituación a largo plazo en *Aplysia californica* implica cambios en la morfología de la sinapsis de las neuronas sensoriales. Los animales habituados tienen menor cantidad de zonas activas de liberación de NT. En animales sometidos al proceso de sensibilización, se observa que las zonas activas de liberación son tres veces mayores que en los animales de control. Esto corrobora lo encontrado en mamíferos, es decir, que los procesos de aprendizaje llevan a cambios en la morfología y el funcionamiento de la sinapsis.

La sensibilización se presenta cuando un estímulo se aplica después de que se ha administrado uno de mayor intensidad. En el caso de *Aplysia californica*, si se administra un estímulo intenso en la cabeza y luego un estímulo en la cola, se observa una mayor respuesta de retracción en el sifón. Esto se explica por la acción de interneuronas, por un aumento de la liberación de NT y porque las zonas activas presinápticas están también incrementadas. Lo anterior ocurre de la siguiente forma: 1) activación de interneuronas facilitadoras (por estimulación intensa en la cabeza de *Aplysia californica*); estas interneuronas parecen transmitir con serotonina; 2) activación de receptores serotoninérgicos: aumento de los niveles de AMP cíclico intracelular; 3) catálisis de enzimas que cierran los canales de potasio; 4) al disminuir la corriente entrante de potasio en el potencial de acción, éste se prolonga; 5) apertura de los canales de calcio; 7) aumento de la liberación de NT.

ASPECTOS GENERALES DE LAS DEMENCIAS

Las demencias son enfermedades asociadas con el envejecimiento. Aunque puede haber casos que se presenten antes de los 60 años, el porcentaje de este problema aumenta conforme se pasa de los 60 años. Para la edad de 65 años, el 5 % de las personas presenta demencia; entre los sujetos que llegan a los 80 años, el 20 % tiene demencia, y este porcentaje sube al 30 % cuando se llega a los 90 años.

Las demencias son enfermedades devastadoras, porque son irrecuperables, y avanzan de manera paulatina, haciéndose cada vez más severas, y afectando a los familiares en los ámbitos emocional y económico. Sin embargo, son modelos que nos brinda la naturaleza para entender, de una manera trágica, que las funciones mentales se ven seriamente afectadas al morir un gran número de neuronas de la corteza cerebral.

Existen varios tipos de demencias. Está la enfermedad de Alzheimer, y las demencias multiinfarto o demencias vasculares, que son, con mucho, las formas más frecuentes. Otras formas menos comunes, y que se presentan incluso en etapas más tempranas de la vida, son la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson (Tabla 11.4). La primera cursa con movimientos de brazos y tronco, que se denominan corea, por lo que también se le denomina corea de Huntington, mientras que en la enfermedad de Parkinson hay un temblor constante de reposo, una lentitud en los movimientos (bradicinesia) y un embotamiento de los sentimientos (inexpresividad).

El síntoma clave de todas las demencias en el trastorno de la memoria y la cognición. El tipo de memoria que primero se afecta es aquella que registra eventos que están sucediendo, también llamada memoria inmediata o anterógrada. La memoria inmediata se almacena en el hipocampo, y en esta zona es en donde en la enfermedad de Alzheimer se depositan unas placas que entorpecen el funcionamiento de las neuronas que contienen acetilcolina. Posteriormente, el paciente tiene problemas para realizar cosas que hacía con facilidad, como abotonarse la camisa, los zapatos, manejar un vehículo, todo lo cual pertenece a la llamada memoria no verbal o no declarativa. Esta falla también se conoce con el nombre técnico de apraxia. Acompañan a la demencia la dificultad o imposibilidad para reconocer caras y objetos (también llamada agnosia), y conforme avanza la enfermedad el paciente puede llegar a tener problemas para articular palabras, situación que se conoce como afasia. También suele aparecer una serie de cambios que no pertenecen al área cognitiva: ideas delirantes; suspicacia o incluso paranoia, alucinaciones, agitación y depresión mayor. Todos los síntomas anteriores, más los propios de la demencia, pueden estar encubiertos por enfermedades médicas asociadas, de tal forma que los familiares pueden pensar que se trata de problemas inherentes a su enfermedad de fondo y no un cuadro de demencia que se está instalando.

Un elemento importante en el diagnóstico de las demencias es la resonancia magnética cerebral. Nos indicará si existen problemas tumorales, zonas de infartos o isquemia cerebrales, e incluso si hay cambios en los núcleos caudados.

Tabla 11.4. Demencias neurodegenerativas asociadas a alteraciones motoras

I ALTERACIONES EXTRAPIRAMIDALES
- Enfermedad de Parkinson
- Enfermedad de Huntington
- Parálisis supranuclear progresiva
- Atrofia múltiple sistémica
- Demencias talámicas
- Enfermedad de Wilson

II ENFERMEDADES CEREBELOSAS
- Atrofia olivocerebelosa
- Ataxia de Friedreich

III ENFERMEDADES DE NEURONAS MOTORAS
- Enfermedad motora con demencia
- Esclerosis lateral amiotrófica

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un ejemplo importante. Se transmite por herencia autosómica dominante y se puede presentar en diferentes épocas de la vida, aun cuando es más frecuente que se observe entre la cuarta y la quinta décadas de la vida. Los signos motores más tempranos de la enfermedad son movimientos coreicos y torsiones del tronco. Sin embargo, en etapas aún más tempranas de la enfermedad, predominan las alteraciones cognitivas y los síntomas psiquiátricos. De estas alteraciones, las que se presentan más precozmente son la depresión, la irritabilidad y las conductas erráticas e impulsivas. Los síntomas cognitivos son dificultades de concentración y de memoria.

La EH tiene un patrón autosómico dominante, con una edad variable de inicio. Cuando aparece en la cuarta o quinta década de la vida hay más datos de corea, mientras que la rigidez y el mioclono se presentan en la adolescencia.

En 1983 se identificó la localización del gen responsable de esta alteración en el brazo corto del cromosoma 4. La alteración genética es un triplete inestable CAG, el cual se repite en varias secuencias del gen. La frecuencia normal de las repeticiones es de 9 a 30 CAG, mientras que en los pacientes con EH la repetición es de 40 a 121 veces.

Enfermedad de Parkinson

En 1817, James Parkinson describió una alteración que denominó parálisis agitante, que corresponde a lo que hoy en día se conoce como enfermedad de Parkinson (EP). Los síntomas cardinales de la EP son temblor, rigidez muscular, bradicinesia (movimientos lentos) e inestabilidad postural. Los síntomas neuropsiquiátricos que con frecuencia acompañan a la enfermedad son la demencia y la

depresión, aunque como veremos más adelante algunos pacientes pueden desarrollar en etapas tempranas alteraciones de tipo obsesivo-compulsivo.

La prevalencia de la enfermedad es de 150 por 100 000 habitantes. Sin embargo, dicha prevalencia se incrementa con la edad, de tal manera que después de los 65 años dicha prevalencia puede ser de 1100 por 100 000. Algunos estudios han demostrado un efecto protector de la nicotina; sin embargo, los datos no son concluyentes. Aunque algunos casos de la EP se han presentado en familiares, no se ha demostrado que sea hereditaria. Una baja concordancia entre gemelos no apoya la carga genética.

Etiología

La etiología de la forma más común de la EP es desconocida, por lo que entra en la categoría de las enfermedades neurodegenerativas, porque su progresión lleva a la destrucción neuronal progresiva. La asociación entre EP y la arterioesclerosis (endurecimiento de arterias) no es aún concluyente, aunque muchos investigadores están de acuerdo en que los infartos pueden ser una causa común de EP. El parkinsonismo postencefalítico, que era común en los primeros años del siglo veinte, es ahora muy raro. La segunda causa mas común de parkinsonismo es la administración de los neurolépticos típicos (p. ej., fenotiazinas, butirofenonas). Existe también la descripción de EP en pacientes adictos a drogas como el MPTP, lo cual ha llevado a la especulación de que algunas formas de la enfermedad pueden ser secundarias a la exposición subclínica a algún agente tóxico.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una alteración neurodegenerativa que afecta de manera primaria a las neuronas de la corteza cerebral. Es la causa más frecuente de demencia en los ancianos. Se calcula que sólo en Estados Unidos hay 4 millones de personas afectadas. Esta enfermedad se inicia habitualmente a los 55 años, aunque tanto su incidencia como su prevalencia aumentan con la edad. Existe una leve tendencia a ser más frecuente en las mujeres, pero también existe el hecho de que las mujeres tienen un índice de supervivencia mayor que los hombres. El curso es progresivo, y los pacientes tienen un índice de supervivencia de 10 años una vez que la enfermedad se ha diagnosticado.

Los factores de riesgo de la EA incluyen senilidad, historia familiar de la enfermedad, síndrome de Down, historia o antecedentes de la enfermedad en las familias y presencia de una variante de la apolipoproteína E4. El inicio precoz de la EA tiene un patrón hereditario autosómico dominante, relacionado con los cromosomas 1, 14 y 21. Casi todos los pacientes con trisomía del cromosoma 21 presentan datos neuropatológicos de la EA para el tiempo de su muerte.

El diagnóstico de la enfermedad requiere que el paciente tenga las siguientes características:

1. El enfermo debe cumplir los criterios de demencia basados en la exploración clínica.
2. Déficit en diferentes áreas del funcionamiento intelectual.
3. Progresión en las alteraciones de la memoria y otras funciones intelectuales.
4. No debe presentar alteraciones en el área de la conciencia.
5. La enfermedad debió iniciarse entre los 40 y los 90 años.
6. No deben coexistir otras enfermedades sistémicas o cerebrales.

Además de lo anterior, se debe corroborar mediante una biopsia o en autopsia, para el diagnóstico anatomopatológico.

El tipo de demencia que comúnmente se encuentra en la EA es aquella en la cual existen problemas para registrar nueva información. Existe además una pobre recolección del material remoto, problemas en la denominación de personas, en las habilidades visuoespaciales, así como escasa capacidad para el cálculo de operaciones elementales, la abstracción y juicio.

BIBLIOGRAFÍA

Arciniegas DB, Beresford TP. *Neuropsychiatry: An introductory approach*. United Kingdom, Cambridge University Press, 2001.

Bradshaw JL. *Developmental disorders of the frontostriatal system*. United Kingdom, Psychology Press, 2001.

Eichenbaum H. Declarative Memory: Insights from Cognitive Neurobiology. *Annual Review of Psychology* 1997; 48:547-575.

Emery NJ, Amaral DG. The role of the amygdala in primate social cognition. En: Lane RD, Nadel L (ed.). *Cognitive neuroscience of emotion*. New York, Oxford University Press, 2000; 156-191.

Everitt BJ, Robbins TW. Central Cholinergic Systems and Cognition. *Annual Review of Psychology* 1997; 48:649- 670.

Goldberg E. *The executive brain: Frontal lobes and the civilized mind*. New York, Oxford University Press, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principios de Neurociencia*, 4ª edición. España, McGraw-Hill Interamericana, 2001; 317-403.

Kiernan JA. *El sistema nervioso humano: Un punto de vista anatómico*, 7ª edición. México, McGraw-Hill Interamericana, 2000.

Rosenzweig MR, Leiman A I. *Psicología fisiológica*. España, McGraw Hill, 1999; 679-823.

Salín-Pascual RJ. *Bases bioquímicas y farmacológicas de la neuropsiquiatría*. México, McGraw-Hill Interamericana, 1997.

Salín-Pascual RJ. *Reflexiones sobre la psiquiatría en el siglo XXI*. México, EDAMEX, 2003.

Squire LR. *Memory and Brain*. Oxford University Press, 1993.

Squire LR, Kandel. *Memory: From brain to molecules*. New York, E. W H Freeman & Co., 2000.

Parte III

Neurofisiología II

CAPÍTULO 12

El sistema visual.

CAPÍTULO 13

Fisiología del receptor y la vía auditiva.

CAPÍTULO 14

Sistema vestibular.

CAPÍTULO 15

Fisiología del olfato.

CAPÍTULO 16

Fisiología del receptor y la vía gustativa.

Capítulo 12

El sistema visual

Francisco González

- Introducción
- El ojo como sistema óptico
- Propiedades sensoriales del sistema visual
- La retina
- La vía genículo-cortical
- La vía extrageniculada
- La visión binocular
- La visión en color
- La vía pupilar
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

En el hombre hay aproximadamente un millón de fibras en cada nervio óptico que llevan información visual al sistema nervioso central. La información que tenemos sobre el funcionamiento del sistema visual en los mamíferos procede de estudios experimentales realizados fundamentalmente en el gato y en el mono, de estudios psicofísicos y de situaciones patológicas en el ser humano. Las observaciones realizadas hasta ahora han demostrado que los mecanismos básicos relativos al funcionamiento del sistema visual son muy similares entre las diferentes especies.

En este capítulo se expondrá el funcionamiento del sistema visual, incluyendo las características ópticas del ojo, el mecanismo de transducción luminosa y el procesamiento de la información visual a través de la retina y demás estructuras del sistema nervioso central.

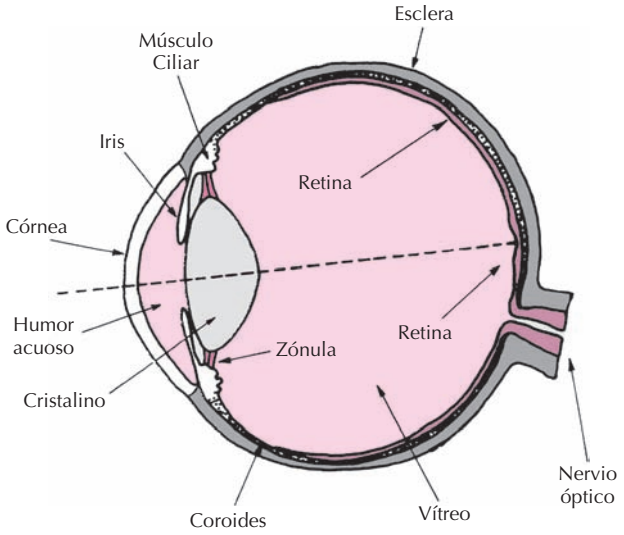


Figura 12.1. Corte esquemático de un ojo en el que se representan sus estructuras más relevantes. La línea a trazos representa el eje visual del ojo.

EL OJO COMO SISTEMA ÓPTICO

Las estructuras oculares que tiene que atravesar la luz hasta alcanzar los fotorreceptores tienen diferentes índices de refracción (Fig. 12.1), de tal forma que el poder dióptrico total del ojo es de aproximadamente +60 dioptrías (Tabla 12.1).

Cuanto más se acerque un objeto al observador, más divergentes llegan sus rayos al ojo, por lo que el poder dióptrico de éste debe aumentar para mantener el objeto enfocado sobre la retina. Esto se consigue mediante un mecanismo denominado acomodación, que consiste en el cambio del poder dióptrico del cristalino. El cristalino está unido mediante un sistema de fibras (*zónula*) a los procesos ciliares, en cuya base se encuentra el músculo ciliar. Cuando el músculo ciliar se contrae o se relaja modifica la tensión de la zónula, y la superficie del cristalino, debido a su elasticidad, se abomba o se aplana, modificando así su poder dióptrico. Los niños, debido a que su cristalino es muy elástico, son capaces de modificar hasta en 14 dioptrías su poder dióptrico. En los adultos el cristalino es más rígido y su capacidad de acomodación disminuye, problema que se conoce con el nombre de *presbicia* o *presbiopía*. El proceso de acomodación requiere unos 500 ms, es reflejo y va acompañado de movimientos de convergencia o divergencia de ambos ojos, según se trate de fijar un punto próximo o lejano. Esta sincronía entre la acomodación y los movimientos oculares recibe el nombre de *reflejo de acomodación-convergencia* y va acompañado de un ligero cambio pupilar en ambos ojos.

Los ojos que enfocan sobre la retina un objeto distante reciben el nombre de *emétropes*. Si lo enfocan por delante de la retina se denominan *miopes* y si lo hacen por detrás *hipermétropes* (Fig. 12.2). Si el ojo tiene diferentes poderes dióptricos en meridianos diferentes se dice que tiene astigmatismo. Todos estos defectos normalmente pueden ser corregidos con lentes.

PROPIEDADES SENSORIALES DEL SISTEMA VISUAL

La retina transforma la luz en señales eléctricas e informa al resto del sistema visual sobre las imágenes proyectadas en ella. Este proceso tiene ciertas particularidades que trataremos a continuación.

Tabla 12.1 Radio de curvatura, índice de refracción y poder dióptrico de las estructuras transparentes de un ojo normal sin acomodar

Estructura	Índice de refracción	Radio de curvatura		Poder dióptrico	
		Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
Córnea	1.376	7.8 mm	6.8 mm	48.2 d	5.9 d
Humor acuoso	1.336	—	—	—	—
Cristalino	1.416	10.0 mm	6.0 mm	8.0 d	13.3 d
Vítreo	1.336	—	—	—	—

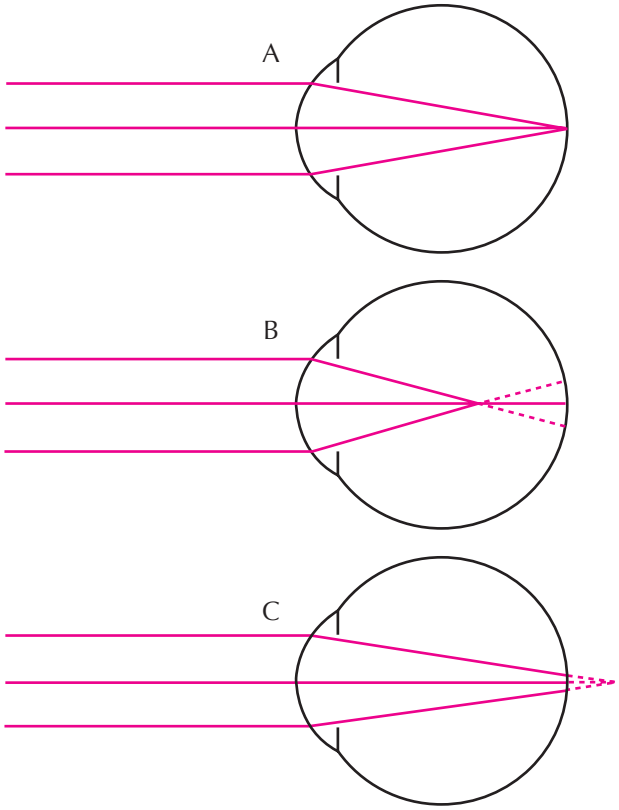


Figura 12.2. Representación esquemática de la refracción que sufren en el ojo los rayos de luz que llegan paralelos desde un objeto distante. En un ojo emétrope (*A*) se enfocan sobre la retina, en uno miope (*B*) lo hacen por delante y en uno hipermétrope (*C*) por detrás.

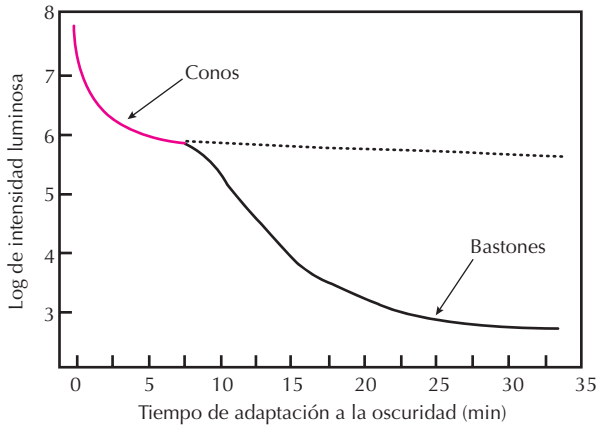


Figura 12.3. La curva de adaptación a la oscuridad muestra el aumento progresivo de la sensibilidad de la retina a la luz a medida que se adapta a la oscuridad. Para construirla se coloca un sujeto en ambiente oscuro después de haber estado en un ambiente iluminado. A continuación se le presenta un estímulo luminoso con la mínima intensidad necesaria para que pueda percibirlo y ésta se representa en el eje vertical. Cuanto mayor es la intensidad necesaria, menor es la sensibilidad retiniana. El primer descenso de la curva, hasta los 10 minutos aproximadamente, se debe al aumento progresivo de sensibilidad de los conos. La línea punteada representa la sensibilidad que tendría la retina si sólo hubiese conos. La segunda fase de descenso a partir de los diez minutos se debe al incremento de sensibilidad de los bastones. A los 30 minutos aproximadamente la sensibilidad de la retina se estabiliza.

Sensibilidad a la intensidad luminosa

Aunque el sistema visual es capaz de tolerar grandes variaciones en el nivel de iluminación, su adaptación no es instantánea. Se trata de un proceso relativamente lento que se estudia mediante la *curva de adaptación a la oscuridad* (Fig. 12.3). Puede observarse que esta curva presenta un descenso progresivo en dos fases. La primera comienza inmediatamente y dura unos 10 minutos, mientras que la segunda comienza a los 10 minutos y se estabiliza aproximadamente a los 30 minutos. El primer descenso equivale a un aumento de la sensibilidad retiniana de unas 100 veces y se debe a la adaptación de los conos retinianos. La segunda fase del descenso equivale a un aumento de la sensibilidad de unas 1000 veces y se debe a la adaptación de los bastones retinianos. Como se verá más adelante, este comportamiento guarda relación con la sensibilidad y la capacidad de regeneración de los fotopigmentos de los conos y de los bastones.

Sensibilidad espectral

Las estructuras transparentes del ojo solo permiten la entrada de un rango de longitudes de onda que va desde los 310 a los 2500 nm. La retina es sensible a un rango de longitudes de onda menor, que va desde los 400 a los 700 nm, es decir, desde el azul al rojo, aunque no lo es por igual a todas ellas. La *curva de sensibilidad espectral* de la retina (Fig. 12.4) es diferente si se realiza en un ambiente iluminado (condiciones *fotópicas*) o en un ambiente oscuro (condiciones *escotópicas*). Esto ocurre porque en el primer caso está funcionando el sistema de conos mientras que en el segundo está funcionando fundamentalmente el sistema de bastones.

Resolución espacial

La capacidad que tiene el sistema visual de discriminar dos puntos en el espacio se denomina *agudeza visual*. Existen varias formas de determinar la agudeza visual en los seres humanos, pero la más habitual es la de detectar la separación entre los extremos de la letra "C" (test de Landolt) o la separación entre las patas de la letra "E" (test de Snellen). Estas pruebas determinan el mínimo ángulo de resolución visual, que en una persona normal es de 1 minuto de arco. Este valor difiere de otras medidas de agudeza visual como son el *mínimo visible*, que se refiere al estímulo visual de menor tamaño que puede ser detectado, o el *mínimo discriminable* (también llamado *agudeza vernier*), que consiste en la detección de la mínima desaline-

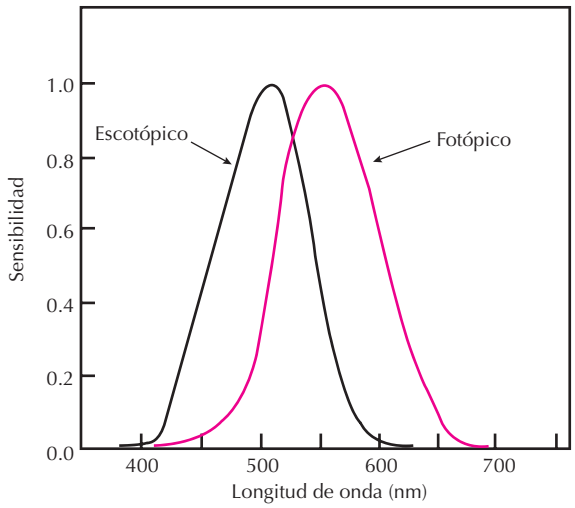


Figura 12.4. Sensibilidad espectral de la retina en condiciones escotópicas y fotópicas. El desplazamiento relativo de ambas curvas se debe a la diferente sensibilidad espectral de los pigmentos de los conos y de los bastones.

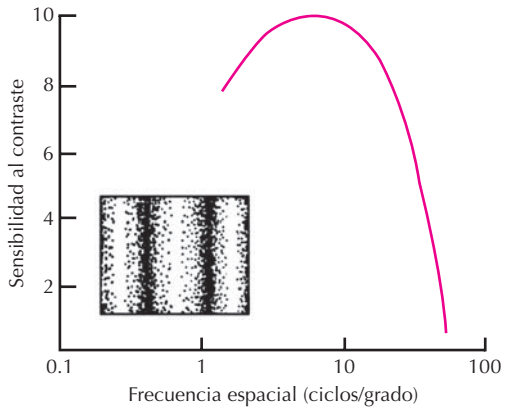


Figura 12.5. Curva de sensibilidad al contraste. Esta curva se construye modificando el contraste de un estímulo con variaciones sinusoidales de luminancia (recuadro). Cuando se aumenta la frecuencia espacial de estas variaciones de luminancia (ciclos/grado de ángulo visual) la sensibilidad al contraste primero aumenta hasta los cinco o diez ciclos y después disminuye rápidamente. El cruce con el eje horizontal de la extrapolación de la rama descendente derecha de la curva indica la máxima frecuencia espacial que el sistema visual humano puede discriminar en este tipo de estímulos (unos 60 ciclos/grado).

ación de dos líneas verticales. El mínimo visible es de aproximadamente 1 segundo de arco y el mínimo discriminable es de 2 a 10 segundos de arco.

La excentricidad y la sensibilidad retiniana al contraste influyen de forma importante en la capacidad de discriminación espacial. A medida que se avanza hacia la periferia de la retina la agudeza visual disminuye progresivamente. Esta disminución está relacionada con el descenso en la densidad de fotorreceptores y el aumento del número de fotorreceptores que convergen sobre cada célula ganglionar. La retina es más sensible al contraste entre estímulo y fondo que a la cantidad total de luz que llega a ella. A medida que aumenta el contraste mejora la agudeza visual, pero esta mejoría está en función de la frecuencia espacial de la variación de contraste (ciclos por grado de ángulo visual) del estímulo utilizado. El sistema visual es más sensible a frecuencias de 5 a 10 ciclos por grado y en condiciones óptimas de contraste es capaz de percibir una frecuencia espacial máxima de 60 ciclos por grado (Fig. 12.5). Esta frecuencia espacial equivale a un ciclo por minuto de arco, que se corresponde con la máxima agudeza visual determinada por los tests de Snellen o de Landolt.

LA RETINA

Durante la vida intrauterina, las células de la capa interna de la cúpula óptica comienzan a diferenciarse y dan lugar a varios tipos celulares retinianos directamente relacionados con el proceso de la visión: los *fotorreceptores* y las células *horizontales*, *bipolares*, *amacrinas* y *ganglionares*. Además, aparecen *astrocitos, microglia* y *células de Müller*, que no intervienen directamente en el procesamiento de la información visual, pero que contribuyen al mantenimiento de la retina. La región central y posterior de la retina se denomina *mácula*. En el centro de la mácula hay una zona de unos 5 grados de diámetro que recibe el nombre de *fóvea*. El punto central de la fóvea presenta una depresión de aproximadamente 1 grado de diámetro que se denomina *foveola* y que es el punto retiniano con la máxima agudeza visual. El grosor de la retina humana en el adulto oscila entre 0.1 mm en la parte más periférica y 0.5 mm en la zona central perifoveolar.

Los fotorreceptores

Los fotorreceptores están localizados en la capa más externa de la retina y son los encargados de convertir la energía luminosa en potenciales eléctricos. Hay dos tipos de receptores, los *conos* y los *bastones*. Los conos son más abundantes en el centro que en la periferia, mientras que con los bastones ocurre lo contrario, y se encuentran ausentes en los 2.5 grados centrales (Fig. 12.6). En la retina humana hay unos 100 millones de fotorreceptores, de los cuales unos 7 millones son conos. De éstos hay 4.5 millones en los 10 grados centrales. Histológicamente los conos y bastones presentan tres partes bien diferenciadas, el *segmento externo*, el *segmento interno* y la *terminación sináptica* (Fig. 12.7).

El segmento externo está conformado por membranas plegadas a modo de láminas que contienen los fotopigmentos. En los bastones es alargado y delgado, mientras que en los conos es corto y ancho. Su porción más externa está encajada en la porción apical de las células del epite-

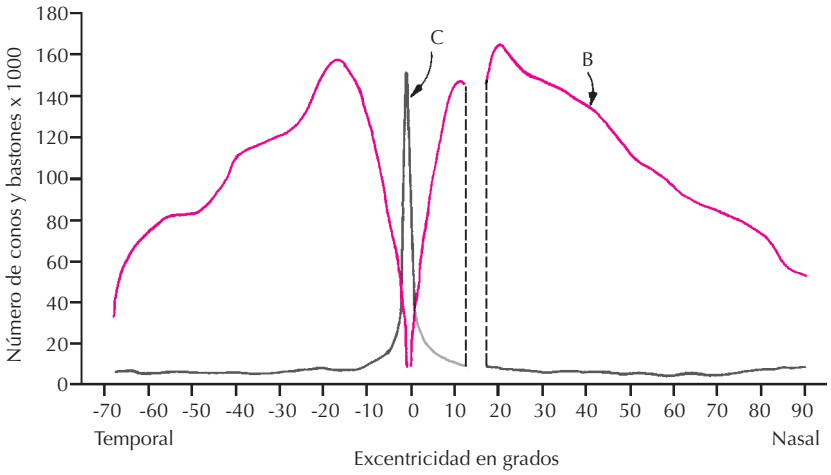


Figura 12.6. Distribución de los conos (C) y bastones (B) en la retina. El espacio entre las dos líneas verticales punteadas representa la salida del nervio óptico (papila) donde no hay fotorreceptores. (Modificado de Osterberg G, Pirenne M: *Vision and the Eye*. Londres, Pilot Press, 1948.)

lio pigmentario que fagocitan el continuo desprendimiento de sus láminas. El segmento interno, de mayor tamaño en los conos que en los bastones, contiene las organelas celulares, sobre todo mitocondrias. La terminación sináptica está localizada en el extremo más interno del fotorreceptor y establece conexiones con las células horizontales y bipolares. El componente postsináptico conforma una estructura característica denominada tríada por presentar las terminaciones de dos células horizontales y una de una célula bipolar. En el componente presináptico (fotorreceptor) aparecen también unas estructuras características formadas por una membrana central unida a la membrana externa del pie sináptico y rodeada de vesículas, que recibe el nombre de *lámina sináptica* (*ribbon synapse*).

El proceso de fototransducción

El proceso de fototransducción es posible gracias a la sensibilidad de los fotopigmentos a la luz. Los bastones tienen un fotopigmento en las membranas de su segmento externo denominado *rodopsina* (Fig. 12.7). Este fotopig-

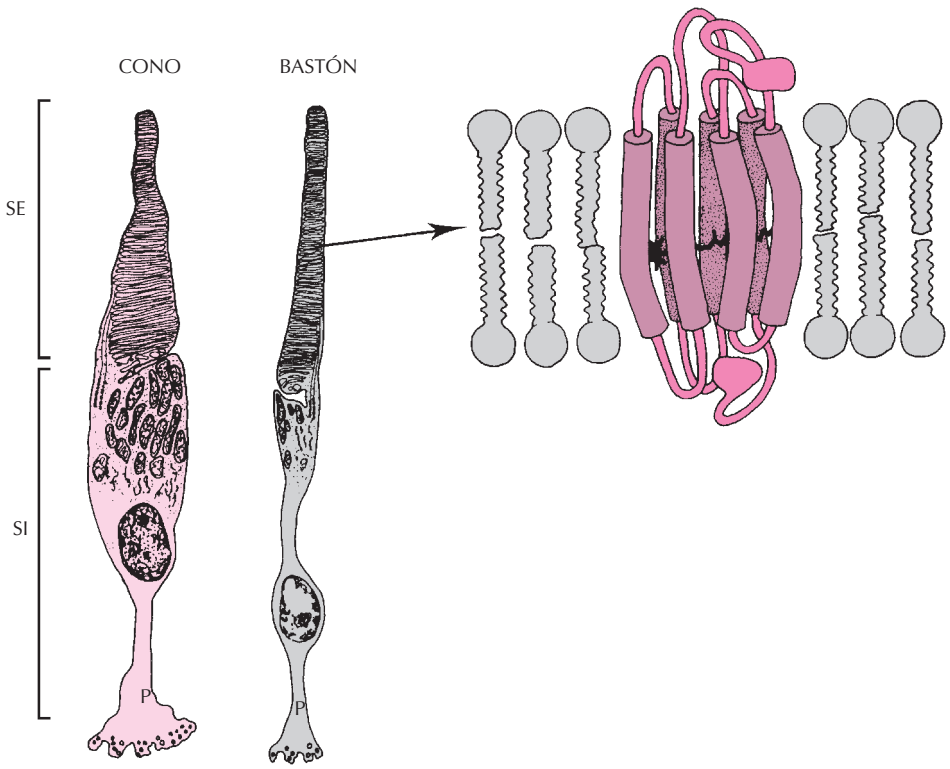


Figura 12.7. Representación esquemática de un cono y un bastón que muestra su segmento interno (SI), externo (SE) y pedículo (P). A la derecha se representa una molécula de rodopsina embebida en la membrana de un disco del segmento externo de un bastón. En su interior se representa en negro la molécula de retinal. (Modificado de Dratz EA, Hargrave PA. *Trends Biochem Sci* 1983; 8:128-132.)

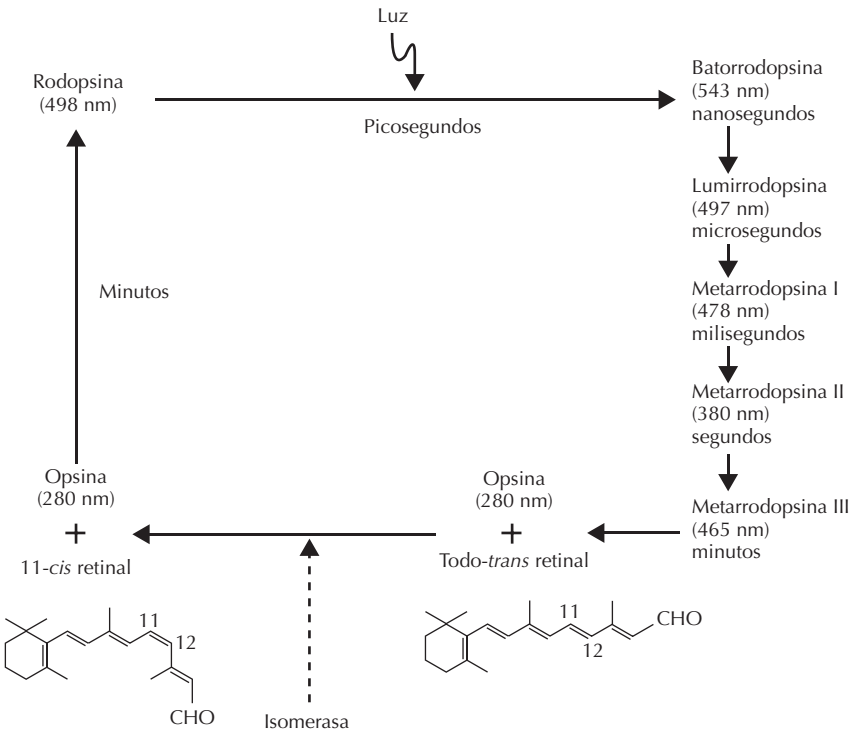


Figura 12.8. Reacciones de descomposición de la rodopsina mostrando los metabolitos intermedios con su pico máximo de absorción de luz y el tiempo que se mantienen estables. Puede observarse que el primer paso se produce por la incidencia de luz sobre la rodopsina y tiene una duración de picosegundos, mientras que la recuperación de la rodopsina a partir de la opsina y el 11-*cis* retinal tarda minutos.

mento es entre 10 y 30 veces más sensible a la luz que los fotopigmentos de los conos. Por esta razón la visión nocturna o con escasa iluminación está mediada fundamentalmente por los bastones. Cada bastón tiene aproximadamente 10^9 moléculas de rodopsina en su segmento externo. Cada una de ellas tiene dos componentes, la *opsina* y el *retinal*. La opsina es una proteína inmersa en las membranas del segmento externo. El retinal es la forma aldehído de la vitamina A, y en la oscuridad está unido a la opsina.

El retinal puede tener dos formas isoméricas que dependen del doble enlace del carbono 11. El retinal en forma 11-*cis* es estable y está unido a la opsina. Cuando un fotón incide sobre la molécula, pasa a todo-*trans*, con lo que se disocia de la opsina (Fig. 12.8). Esta disociación hace que se active una fosfodiesterasa presente en las membranas de los segmentos externos que hidroliza el monofosfato cíclico de guanosina(GMPc). La disminución del GMPc hace que se cierren los canales de Na^+ de la membrana externa del segmento externo, dando así comienzo a la hiperpolarización de la membrana del receptor desde -30 mV (potencial de reposo) a -70 mV, gracias a una bomba de Na^+/K^+ presente en el segmento interno que expulsa Na^+ e introduce K^+ en el fotorreceptor (Fig. 12.9). La absorción de un solo fotón por un bastón produce un cambio en su potencial de membrana de 1 mV. En la oscuridad los canales de Na^+ del segmento externo están continuamente abiertos y el fotorreceptor no se hiperpolariza. En presencia de luz los canales de Na^+ del segmento externo se cierran y, dado que la bomba iónica del segmento interno continúa funcionando, el fotorreceptor se hiperpolariza. En el epitelio pigmentario, el todo-trans retinal vuelve a convertirse en 11-*cis*, que al unirse de nuevo a la opsina permite iniciar de nuevo el proceso. Esta última reacción es lenta y, puesto que la sensibilidad de los bastones está en relación con la cantidad disponible de rodopsina unida a 11-*cis* retinal, los bastones tardan tiempo en hacerse sensibles de nuevo a la luz. Esto explica la necesidad de un tiempo de adaptación a la oscuridad. Aunque a los 10 minutos de adaptación a la oscuridad ya se ha recuperado una cantidad considerable de rodopsina, es necesaria al menos una hora para recuperar toda la rodopsina de los bastones de la retina.

Los conos tienen también fotopigmentos similares a la rodopsina. Contienen una proteína llamada *opsina de los conos* y una molécula sensible a la luz, probablemente también el 11-*cis* retinal. La sucesión de reacciones que ocurren en los conos no es bien conocida, pero parece que el proceso es similar a lo que ocurre en los bastones, aunque con dos diferencias importantes. La primera es que los fotopigmentos de los conos son menos sensibles a la luz que la rodopsina, lo que hace que el sistema de conos funcione mejor en ambiente iluminado. La segunda es que los conos tienen tres tipos de fotopigmentos, siendo cada uno de ellos más sensible a una determinada longitud de onda.

Transmisión de la información a través de la retina

Los conos y los bastones hacen sinapsis con las células bipolares, que a su vez conectan con las células ganglionares. Las células horizontales hacen sinapsis conectando los fotorreceptores y las células bipolares,

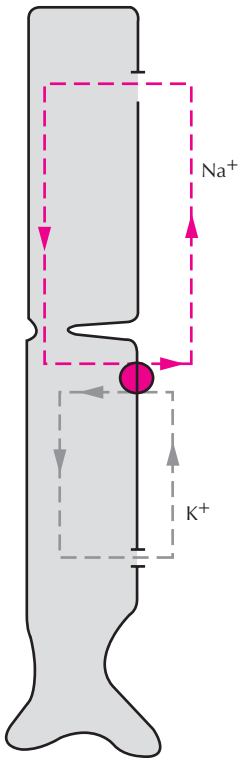


Figura 12.9. Flujos iónicos en los fotorreceptores. En la oscuridad los canales de Na^+ presentes en el segmento externo están abiertos y este ión entra en la célula libremente. Una bomba iónica en el segmento interno expulsa Na^+ de la célula e introduce K^+. Cuando incide luz sobre el fotorreceptor los canales de Na^+ se cierran y se produce una hiperpolarización de la membrana.

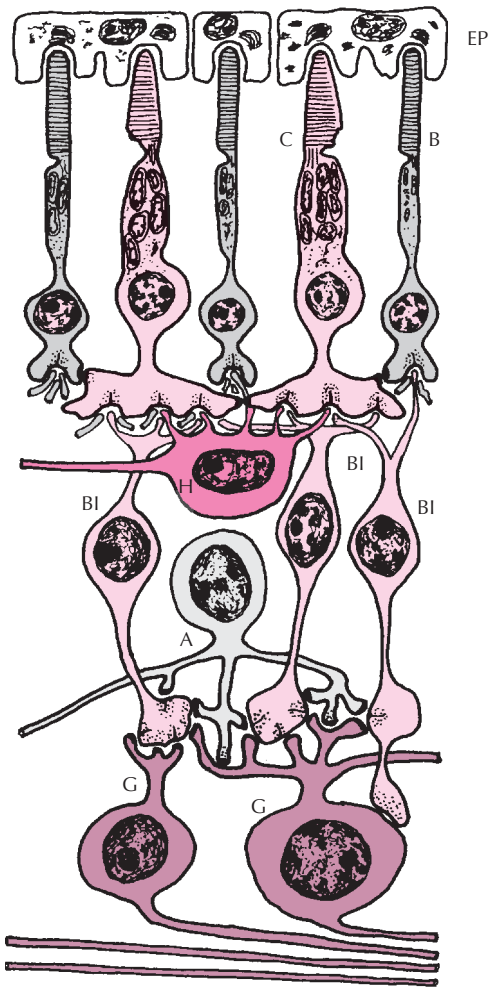


Figura 12.10. Representación esquemática de las células de la retina y sus conexiones. Los conos (C) y bastones (B) conectan en sus pedículos con las células horizontales (H) y bipolares (BI). El extremo externo de las células bipolares conecta con las células ganglionares (G) y con las amacrinas (A). Este tipo de conexionado hace que a una célula ganglionar llegue información de varios receptores simultáneamente. EP: epitelio pigmentario. (Modificado de Dowling JE, Boycott BB. *Proc R Soc London (Biol.)* 1966; 166:80-111.)

mientras que las células amacrinas las establecen entre las células ganglionares y las bipolares. Así pues, el flujo vertical de información está mediado por las células bipolares y el horizontal por las células horizontales y amacrinas (Fig. 12.10).

Todo el proceso de transmisión de información está basado en mecanismos de hiperpolarización o despolarización celular diferentes según los tipos celulares (Fig. 12.11). La despolarización de un fotorreceptor es lenta, proceso que se va haciendo cada vez más rápido a través de las células de la retina hasta que las células ganglionares generan potenciales de acción de corta duración. La conexión horizontal y vertical de la retina hace que las células bipolares y ganglionares se vean afectadas no sólo por la estimulación de los fotorreceptores directamente conectados con ellas, sino también por receptores más alejados. En la retina hay muchas menos células ganglionares que fotorreceptores, por lo que se produce un efecto de convergencia de varios fotorreceptores sobre una misma célula ganglionar. En la retina periférica, cada célula ganglionar está conectada a un número elevado de fotorreceptores, mientras que en la fóvea la relación es casi uno a uno.

Las células ganglionares de la retina

En la fóvea hay hasta 35 000 células ganglionares por milímetro cuadrado, y su densidad va disminuyendo hacia la periferia de la retina. Los axones de las células ganglionares viajan a través del nervio óptico y alcanzan células en el sistema nervioso central sobre las que hacen sinapsis. La frecuencia temporal de sus potenciales de acción codifica la imagen retiniana.

La actividad de las células ganglionares se modifica cuando la luz incide sobre los fotorreceptores conectados a ella. Todas las células del sistema visual tienen un *campo receptor*, de tamaño, estructura y localización varia-

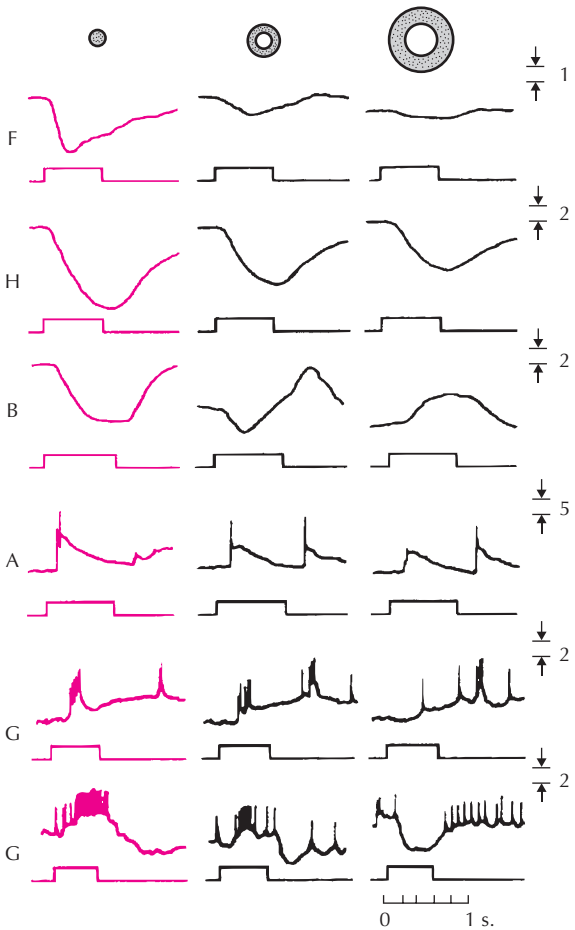


Figura 12.11. Cambios de potencial transmembrana en las diferentes células de la retina de una salamandra (*Necturus*) cuando se estimula con un punto luminoso (columna de la izquierda), un anillo de 250 μm (columna del centro) o un anillo de 500 μm centrados en el centro del campo receptor de la célula registrada. La elevación de las líneas rectas entre los potenciales indica la duración del estímulo. Obsérvese el efecto que tiene el tipo de estímulo sobre cada tipo celular. El anillo grande de luz prácticamente no tiene efecto sobre el fotorreceptor localizado en su centro, pero produce un efecto importante sobre la célula ganglionar. Este efecto es opuesto al que se produce al utilizar un punto como estímulo. Esto ocurre porque se produce un efecto de convergencia de información desde los fotorreceptores sobre las células ganglionares. Los registros han sido efectuados en los fotorreceptores (F), células horizontales (H), bipolares (B) amacrinas (A) y ganglionares (G). (Modificado de Werblin FS, Dowling JE. *J Neurophysiol* 1969; 32:339-355.)

bles, dependiendo del punto de la vía visual en que se encuentren. El campo receptor de una célula del sistema visual se define como el área del campo visual en la que un estímulo visual afecta a la actividad de esa célula.

Los campos receptores de las células ganglionares de la retina son circulares, pero con la particularidad de que la estimulación de su parte más central produce un efecto contrario a la estimulación de su parte más periférica (Fig. 12.12). De acuerdo con este comportamiento, las células ganglionares se dividen en dos grandes grupos, células *centro-ON* y células *centro-OFF*. La células centro-ON se caracterizan porque se activan al estimular la parte central de su campo receptor con un punto luminoso. Por el contrario, si se estimula la parte periférica, la célula reduce la frecuencia de sus potenciales de acción. Las células centro-OFF tienen el comportamiento contrario, es decir, la estimulación del centro de su campo receptor produce inhibición y la estimulación de la periferia activación. En ambos casos, la iluminación completa del campo receptor produce cambios mínimos en la actividad de la célula debido a que se neutralizan los efectos del centro y de la periferia. Esta estructura de campo receptor recibe el nombre de antagonismo centro-periferia y es adecuada para codificar la frecuencia espacial de las variaciones de contraste de luz en el campo visual, en las que se basa la percepción de formas.

El tamaño del campo receptor de las células ganglionares es variable. Las que se localizan en la fóvea tienen un campo receptor más pequeño que las localizadas en la periferia de la retina. Cuanto más pequeño es el campo receptor mayor es la frecuencia espacial de contraste que puede discriminar la célula. Por este motivo, la agudeza visual es mayor en la fóvea que en la periferia de la retina.

LA VÍA GENÍCULO-CORTICAL

En los primates, la mayor parte de las fibras de las células ganglionares de la retina (80 % en los monos) llegan al *cuerpo geniculado lateral*, localizado en el tálamo. Desde aquí, las células envían sus axones a una zona específica del córtex occipital, denominada *córtex estriado*, *área 17*, *córtex visual primario* o *área V1*, dependiendo del animal o nomenclatura que se utilice. El nombre de córtex estriado lo recibe porque en 1782 un estudiante italiano llamado Francesco Gennari describió una fina estría localizada en la corteza del lóbulo occipital que resultó estar presente solo en el córtex visual primario. Esta vía, conocida como *vía genículo-cortical*, continúa hacia otras estructuras visuales.

El cuerpo geniculado lateral

El cuerpo geniculado lateral (CGL) es una estructura cuyas células se agrupan en láminas apiladas unas sobre otras. En los primates, las dos láminas más ventrales (láminas 1 y 2), contienen células de soma grande, por lo que reciben el nombre de *láminas magnocelulares*, mientras que las cuatro láminas más dorsales (láminas 3, 4, 5 y 6), contienen células de menor tamaño y reciben el nombre de *láminas parvocelulares*. Las fibras nerviosas procedentes de la retina temporal del ojo ipsilateral proyectan sobre las láminas 2, 3 y 5 del CGL y las de la retina nasal del ojo contraleral lo hacen sobre las láminas 1, 4 y 6. Así pues, las fibras procedentes de cada ojo llegan a capas separadas del CGL (véase Fig. 12.18).

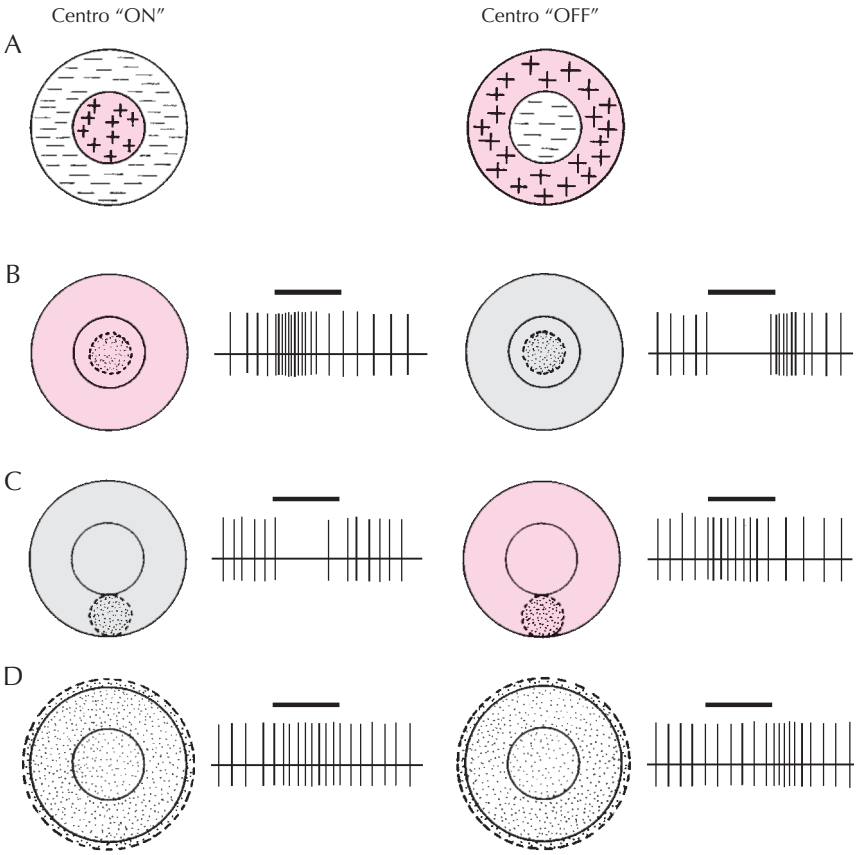


Figura 12.12. Campos receptores centro-ON y centro-OFF de las células ganglionares de la retina y del CGL. En *A* se indica el efecto que sobre la actividad de la célula tiene un estímulo luminoso proyectado en el centro o en la periferia del campo receptor. A la derecha de cada campo receptor se representa la actividad de la célula cuando se aplica el estímulo. La barra negra horizontal indica la duración del estímulo. Las células centro-ON se activan al estimular con un punto luminoso (círculo punteado) la parte central de su campo receptor (*B*), mientras que reducen su actividad cuando el punto se proyecta en la periferia (*C*). La iluminación de todo su campo receptor solo produce una ligera modificación en la actividad de la célula (*D*). Las células centro-OFF presentan un comportamiento opuesto.

Los campos receptores de las células del CGL tienen propiedades similares a las de las células ganglionares de la retina. Se trata de campos circulares, que presentan antagonismo centro-periferia y que pueden ser centro-ON o centro-OFF (Fig. 12.12).

El córtex visual primario

Los axones de las células del CGL llegan al área V1 o córtex estriado. El área V1 está subdividida en capas, numeradas de I a VI desde la superficie hasta la sustancia blanca. Las fibras procedentes del CGL hacen sinapsis fundamentalmente sobre las células de la capa IV que, a su vez, se subdivide en IVA, IVB, IVC-alfa y IVC-beta (véase Fig. 12.18). Las células de la capa IV emiten axones hacia las capas superiores e inferiores, de forma que la información fluye a través del córtex verticalmente, conformando lo que se conoce con el nombre de organización funcional columnar cortical. Desde las capas superficiales y profundas, las células emiten proyecciones hacia otras capas corticales y estructuras subcorticales.

Los campos receptores de las células del córtex visual primario tienen importantes diferencias con respecto a los de las células ganglionares de la retina y del CGL. Los campos receptores corticales son rectangulares, de tamaños variables, pero siempre menores en el centro que en la periferia del campo visual (Fig. 12.13). Funcionalmente, en el área V1 hay tres tipos de células que reciben el nombre de *simples*, *complejas* e *hipercomplejas*. Las células simples tienen dentro de su campo receptor áreas ON y OFF separadas (Fig. 12.14), que son el resultado de la conexión ordenada sobre la célula cortical de las células centro-ON y centro-OFF del CGL. La estimulación de un área ON produce activación de la célula, mientras que la estimulación de un área OFF produce supresión de la actividad de la célula. Las células complejas tienen áreas ON y OFF mezcladas y por lo tanto no es posible encontrar una respuesta ON u OFF claramente separada en su campo receptor (Fig. 12.14). Las células hipercomplejas presentan respuestas más elaboradas que las anteriores; por ejemplo, cuando se utiliza una barra luminosa como estímulo, son sensibles a su longitud (fenómeno *end-stopped*).

El estímulo óptimo para las células corticales son las barras luminosas rectangulares. La orientación y la dirección del movimiento que tienen estos estímulos suele ser crítica para producir respuestas celulares (Fig. 12.15). Las células con sensibilidad a una misma orientación se agrupan en columnas en el córtex, conformando así estructuras funcionales que se denominan *columnas de orientación*, de tal forma que aproximadamente a lo largo 1 ó 2 mm de córtex se produce un cambio progresivo de preferencia en la orientación de 180°.

Otra de las características de las células de la corteza visual primaria es que hay células binoculares, es decir, que responden a la estimulación de los dos ojos. Hay diferentes

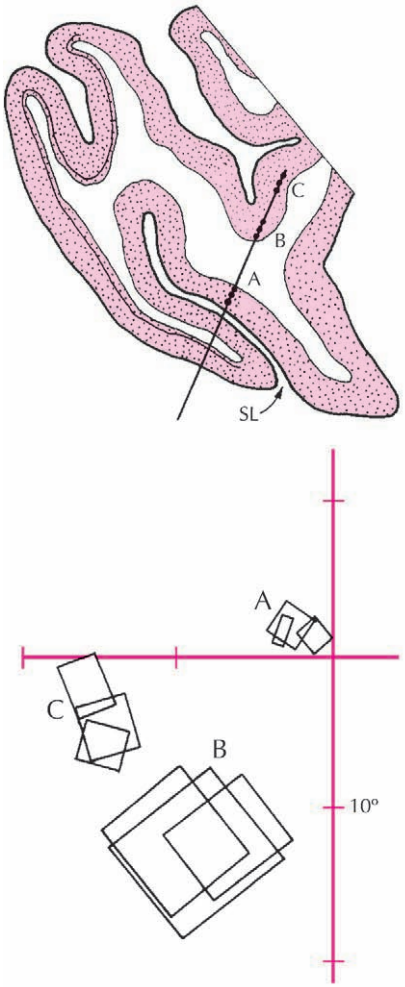


Figura 12.13. Representación del tamaño, forma y localización en el campo visual de los campos receptores de células registradas en áreas visuales corticales. En la parte superior se representa un corte horizontal del lóbulo occipital derecho de un mono indicando el trayecto de una penetración con un electrodo. Los campos receptores de las células en los puntos *A*, *B* y *C* se representan a la derecha. Obsérvese el aumento del tamaño y el cambio de posición en el campo visual de los campos receptores a medida que se pasa de *A* a *C*. SL: surco lunado. (Modificado de Zeki S: *A vision of the brain*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993.)

grados de dominancia ocular en función del efecto que la estimulación de cada ojo tiene sobre la respuesta celular, abarcando desde las células puramente monoculares, en las que la estimulación de un ojo activa la célula mientras que la del otro no produce efecto alguno, hasta las células puramente binoculares, en las que la estimulación de un ojo produce el mismo efecto que la del otro ojo (Fig. 12.16). Al igual que en el caso de la sensibilidad a la orientación, las células corticales se agrupan formando bandas en función de su dominancia ocular, constituyendo lo que se conoce como *columnas de dominancia ocular*, que en el primate tienen una anchura aproximada de 400 μm.

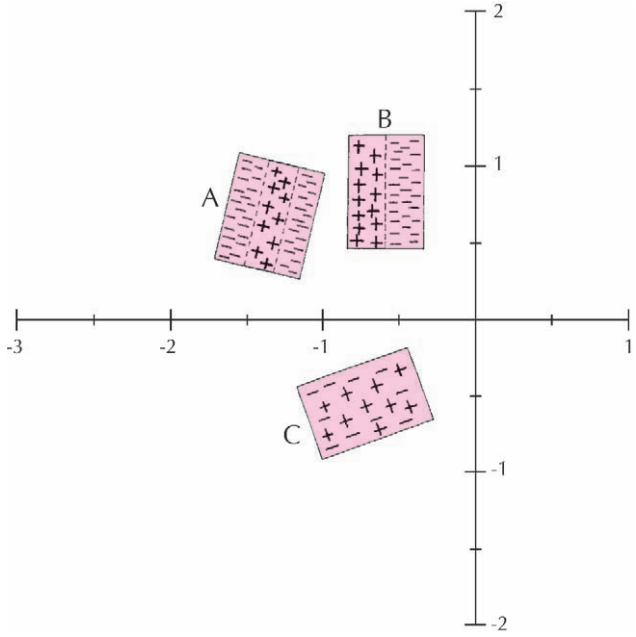


Figura 12.14. Campos receptores de dos células simples (*A* y *B*) y una compleja (*C*) del córtex visual de un mono. En cada campo receptor se representan áreas ON (+) y OFF (–). En las células simples estas áreas están bien delimitadas, mientras que en las células complejas están mezcladas.

Las áreas visuales corticales extraestriadas

Las células del córtex visual primario proyectan hacia otras áreas corticales que reciben el nombre de áreas visuales extraestriadas. En el mono se han descrito más de una treintena de áreas relacionadas con la visión, que ocupan aproximadamente un 55 % del córtex cerebral. De entre ellas pueden destacarse las áreas V2, V3, V3a, V4, V5 (también llamada mediotemporal ó MT). Todas estas áreas se localizan en el córtex cerebral de ambos hemisferios por delante del área visual primaria y alcanzan los lóbulos temporal y parietal posterior (Fig. 12.17). A pesar de la complejidad de las conexiones que se establecen entre estas áreas y del procesamiento de la información visual, se observa una cierta jerarquía en su organización, en cuanto a que la información llega primero a unas que a otras. No se conocen con exactitud las particularidades funcionales de cada área visual, aunque el área V4 parece estar más relacionada que las demás áreas con la percepción del color y el área V5 con la percepción del movimiento de los estímulos visuales.

Sistemas parvocelular y magnocelular

En el mono, y posiblemente en el ser humano, la información visual fluye desde la retina hacia el sistema nervioso central a través de dos canales diferentes deno-

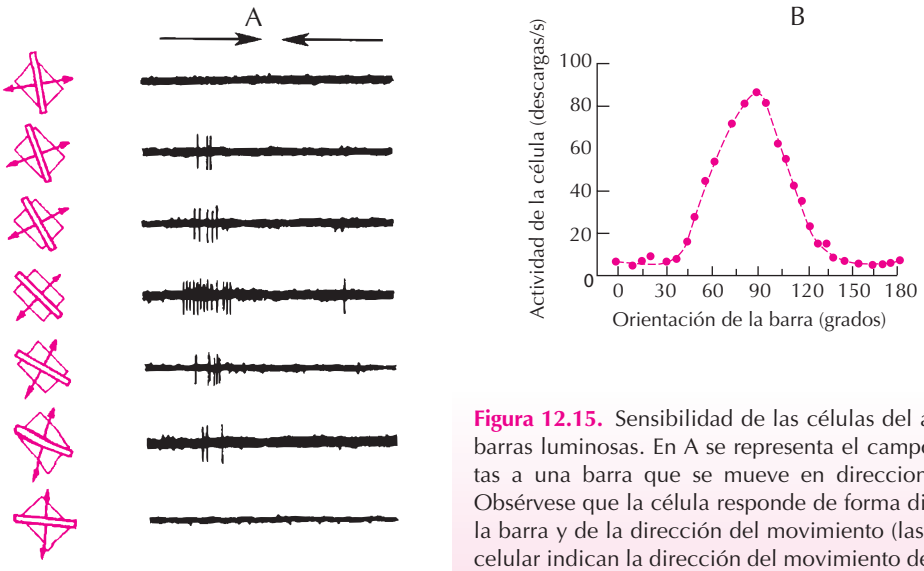


Figura 12.15. Sensibilidad de las células del área V1 a la orientación y dirección de barras luminosas. En A se representa el campo receptor de una célula y sus respuestas a una barra que se mueve en direcciones opuestas con varias orientaciones. Obsérvese que la célula responde de forma diferente en función de la orientación de la barra y de la dirección del movimiento (las flechas sobre los registros de actividad celular indican la dirección del movimiento del estímulo). En B se representa una curva de sensibilidad a la orientación de otra célula. Puede observarse que cuando la barra es vertical (90° de orientación) la respuesta de la célula es máxima. (Modificado de (A) Hubel DH, Wiesel TN. *J Physiol (Lond)* 1968; 195:215-243; (B) Henry GH *et al., J Neurophysiol* 1974; 37:1394-1409.)

minados sistemas *magnocelular* y *parvocelular*, por involucrar de forma separada a estas dos subdivisiones del CGL (Fig. 12.18). En los gatos se ha descrito un sistema similar al de los monos, con dos canales denominados X e Y, que se corresponden de forma aproximada a los sistemas parvocelular y magnocelular, respectivamente.

El sistema parvocelular está relacionado con la percepción de la forma y el color. Se inicia en las células ganglionares P-beta de la retina que proyectan hacia las capas 3 a 6 (parvocelulares) del CGL. Las células de estas capas proyectan a su vez hacia la capa IVC-beta del área visual primaria, y desde aquí a las células de las capas II y III. La información relacionada con el color llega a las células localizadas en los "blobs" (manchas de citocromo-oxidasa presentes en las capas II y III del área V1), mientras que la relacionada con la percepción de formas llega a los espacios "interblob". A diferencia del área V1, cuando se tiñe el área V2 para citocromo-oxidasa aparecen bandas sin teñir y dos tipos de bandas teñidas, anchas y estrechas, que se alternan entre ellas. Desde los "blobs" salen proyecciones hacia las bandas estrechas del área V2, mientras que desde los espacios "interblob" salen hacia las bandas que no se tiñen. Desde el área V2 salen proyecciones hacia otras áreas corticales.

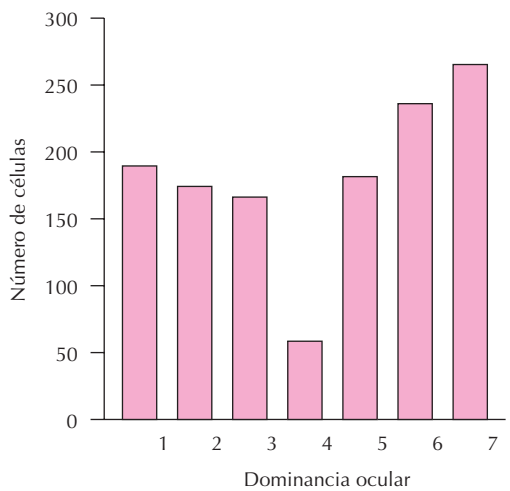


Figura 12.16. Distribución de las células del área V1 del mono en función de su dominancia ocular. Las células de los grupos 1 y 7 solo se activan con los estímulos de un ojo, pero no del otro. Las del grupo 4 se activan con igual intensidad desde los dos ojos. (Modificado de Hubel DH: *Eye, Brain, and Vision*. Scientific American Library. Nueva York, W. H. Freeman & Co., 1988.)

El sistema magnocelular se caracteriza por procesar información relativa a la visión en profundidad y al movimiento. Se inicia en un tipo especial de células ganglionares denominadas P-alfa, que envían sus axones a las dos primeras capas del CGL (magnocelulares). Desde aquí salen axones hasta la capa IVC-alfa del córtex visual primario. Desde esta capa las células envían fibras a la capa IVB, donde hacen sinapsis con células que envían proyecciones hacia las bandas anchas de citocromo-oxidasa del área V2. La información visual discurre hacia otras áreas corticales siguiendo dos vías, denominadas dorsal y ventral. La primera se dirige hacia las áreas corticales del lóbulo parietal y está relacionada con la localización espacial de los objetos, mientras que la segunda se dirige hacia el lóbulo temporal y está relacionada con el reconocimiento de las formas.

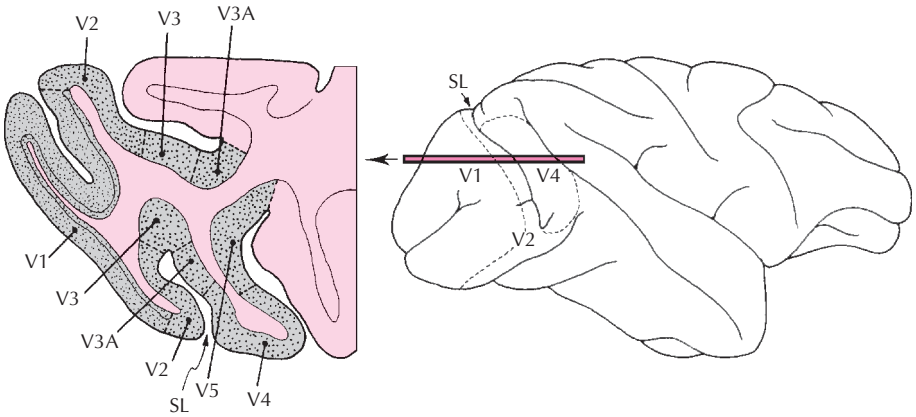


Figura 12.17. Localización de las áreas visuales V1 a V5 del mono. A la izquierda se representa un corte histológico horizontal del lóbulo occipital para indicar la localización de las áreas que no se ven en la superficie externa del córtex. SL: surco lunado.

La representación del campo visual en la vía genículo-cortical

El campo visual humano se extiende aproximadamente en cada ojo 60° nasal, 90° temporal, 60° superior y 70° inferior (Fig. 12.19). Las fibras procedentes de la retina guardan siempre una clara relación anatómica entre ellas, responsable de que en todas las estructuras visuales exista una representación topográficamente organizada del campo visual. Debido a que las fibras de las hemirretinas nasales se decusan en el quiasma, en todas las áreas o núcleos visuales de un hemisferio aparece representado el hemicampo visual contralateral. Esta representación topográfica del campo visual permite determinar con exactitud la localización de lesiones cerebrales que afectan a la vía óptica (Fig. 12.20). La parte central del campo visual correspondiente a la mácula tiene una mayor representación que la periferia del campo visual. En la Figura 12.21 se muestra la representación del hemicampo visual derecho en el córtex estriado del hemisferio izquierdo de un cerebro humano. En el hombre, el córtex estriado se encuentra alrededor de la cisura calcarina, localizada en la cara interna del lóbulo occipital.

LA VÍA EXTRAGENICULADA

A medida que se asciende en la escala filogenética, el porcentaje de fibras dedicadas a la vía genículo-estriada se incrementa con respecto a las dedicadas a la vía extrageniculada. Como se ha dicho, en los primates aproximadamente un 80% de las fibras retinianas pertenecen a la primera vía y el 20% restante a la segunda, en el gato el porcentaje es de 70% y 30% aproximadamente, mientras que en la rata es un 5% y un 95% respectivamente. La mayor parte de las fibras retinianas pertenecientes a la vía extrageniculada van al colículo superior, y el resto alcanzan otras estructuras dispersas por el sistema nervioso central (Tabla 12.2).

El colículo superior

El *colículo superior* (CS) se localiza en el mesencéfalo y está organizado en capas. La proyección retiniana al CS disminuye a medida que se avanza desde las capas superficiales hacia las profundas. Las capas superficiales están conectadas con la corteza visual, y dan origen a una vía retino-colículo-cortical. La proyección retiniana sobre

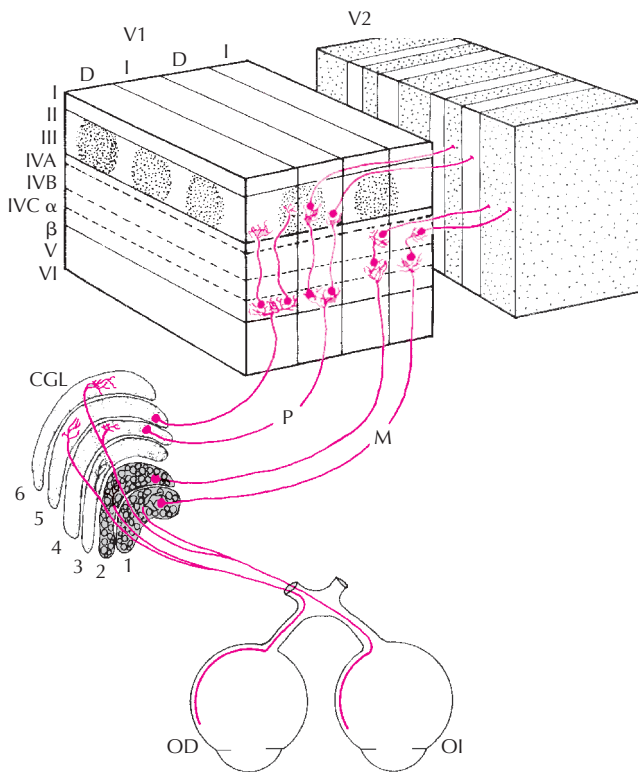


Figura 12.18. Sistemas magnocelular (M) y parvocelular (P) del mono. Se representa el CGL derecho con sus capas magnocelulares (1 y 2) y parvocelulares (3 a 6). El ojo derecho proyecta a las capas 2, 3 y 5 mientras que el izquierdo lo hace a las capas 1, 4 y 6 del CGL derecho. En el área V1 se indican las columnas de dominancia ocular del ojo izquierdo (I) y derecho (D). Los "blobs" aparecen representados como manchas de puntos en las capas II y III. En el área V2 se representan las bandas de citocromo oxidasa (punteadas) anchas y estrechas, así como las bandas que no se tiñen (sin punteado). Véase explicación en el texto.

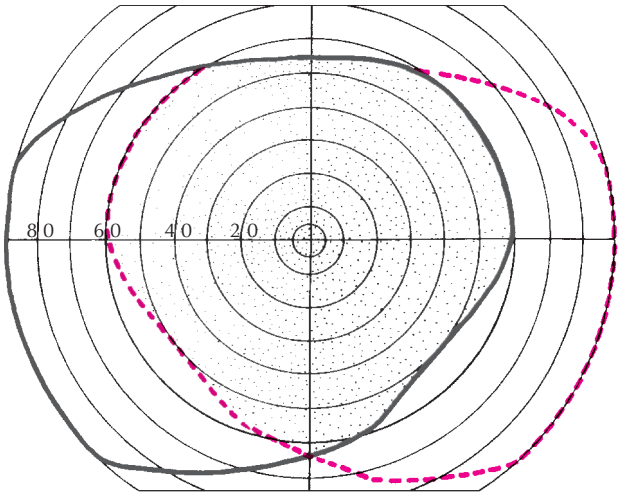


Figura 12.19. Límites del campo visual en el humano de los ojos derecho (línea punteada) e izquierdo (línea continua). El área de solapamiento de ambos campos es el campo visual con visión binocular.

el CS está organizada topográficamente, de manera que sobre el CS es posible encontrar una representación del hemicampo visual contralateral, con el área central magnificada (en el primate los 10° centrales del campo visual ocupan un 30 % de la superficie del CS). Las células de estas capas superficiales son sensibles al movimiento de estímulos luminosos y algunas de ellas son binoculares.

Las capas medias y profundas del CS reciben fibras no solo de la retina, sino también de otros sistemas sensoriales, como el auditivo, el somatosensorial, el vestibular y el propioceptivo. Los campos receptores visuales de sus células son grandes, y en muchos casos se extienden por el hemicampo visual ipsilateral. Además, son frecuentes las células que responden a varias modalidades sensoriales simultáneamente, como por ejemplo a estímulos táctiles, auditivos y visuales. Se cree que estas capas medias y profundas intervienen en la integración de varias modalidades sensoriales y están relacionadas con la coordinación de los movimientos oculares, de la cabeza y del cuerpo.

Otras estructuras visuales extrageniculadas

El *pretectum* es otra estructura mesencáfalica localizada por delante y debajo del CS y que recibe fibras desde la retina. Desde él salen fibras hacia el núcleo de Edinger-Westphal, cercano al núcleo del tercer par craneal, relacionado con el reflejo fotomotor (véase La vía pupilar más adelante en este capítulo).

El *sistema óptico accesorio* lo conforma un grupo de tres núcleos denominados núcleos terminales dorsal, lateral y medial. Estos núcleos, junto con el núcleo del tracto óptico, están relacionados con el reflejo optocinético. Este reflejo aparece cuando las imágenes de los objetos del campo visual se desplazan sobre la retina, y consiste en una combinación de movimientos oculares de persecución y sacádicos, con la finalidad de mantener estabilizada la imagen en la retina.

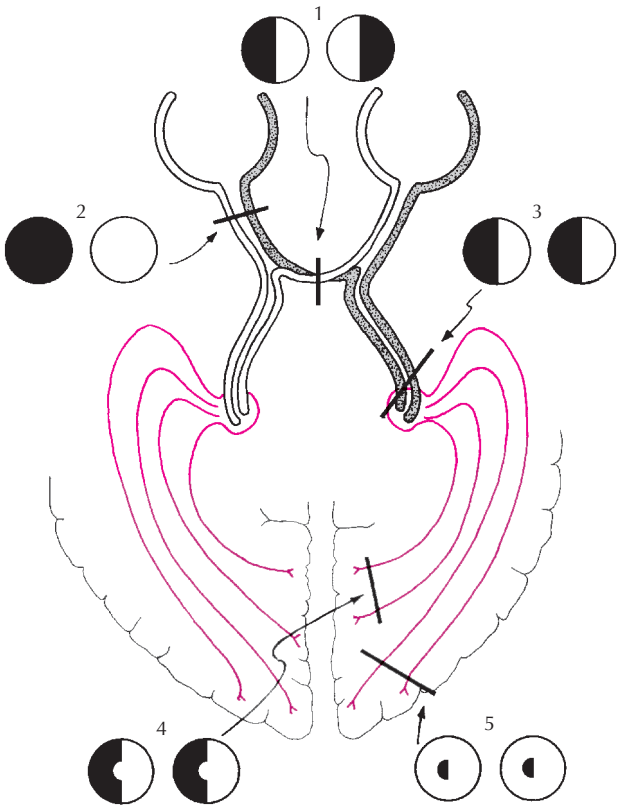


Figura 12.20. Defectos del campo visual que aparecen en cada ojo dependiendo del lugar donde se localice la lesión en la vía óptica. En cada par de círculos se representa el campo visual del ojo izquierdo (a la izquierda) y derecho (a la derecha). Las áreas oscuras representan zonas del campo visual sin visión. Como la representación del campo visual en el área estriada ocupa una superficie amplia, es posible encontrar lesiones que afecten separadamente al área central y periférica.

El *pulvinar* es un núcleo situado en la parte posterior del tálamo. Recibe fibras desde la retina y las capas superficiales del CS, que dan lugar a varias representaciones del campo visual. Envía proyecciones a prácticamente todo el córtex cerebral y parece estar relacionado con la integración de la información visuomotora.

Se han observado proyecciones desde la retina hacia los núcleos *supraquiasmáticos* y hacia los núcleos *supraóptico* y *paraventricular*, probablemente relacionadas con la regulación de los ritmos circadianos y de la secreción neuroendocrina.

LA VISIÓN BINOCULAR

La visión binocular permite la integración de las imágenes de ambas retinas para que se perciban como una imagen única. Durante el curso de la evolución se ha ido

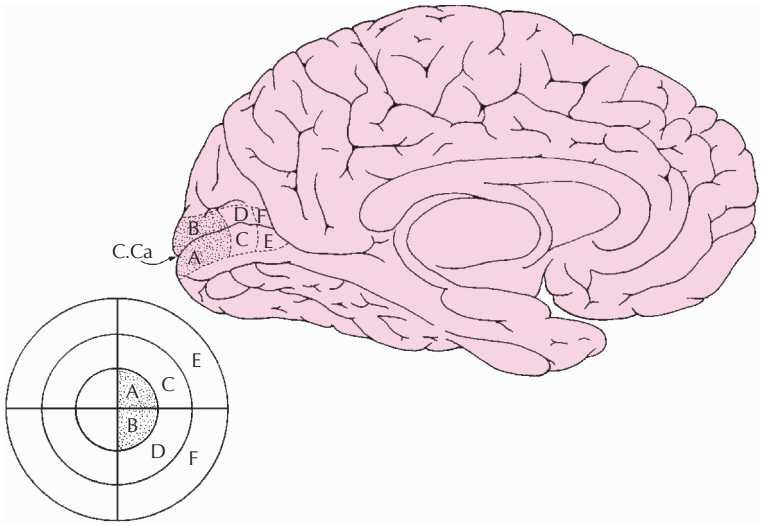


Figura 12.21. Representación del campo visual en el córtex estriado humano, localizado alrededor de la cisura calcarina (C. Ca.). El área central ocupa mayor superficie de córtex que el área periférica.

produciendo una frontalización progresiva de los globos oculares que ha tenido como consecuencia un mayor solapamiento de los campos visuales de cada ojo. Al mismo tiempo, se ha ido produciendo un progresivo aumento en el número de fibras retinianas que se proyectan hacia el hemisferio ipsilateral, lo que ha facilitado la interacción de la información procedente de ambos ojos necesaria para conseguir una visión binocular óptima. Una ventaja destacable que la visión binocular aporta sobre la visión monocular es la estereopsis.

La percepción en profundidad y la estereopsis

La visión en profundidad nos permite determinar las posiciones relativas de los objetos. Para conseguir la sensación de visión en profundidad no es estrictamente necesaria la visión binocular, puesto que el sistema visual hace uso de referencias monoculares como las sombras, el tamaño y movimiento relativo de los objetos, la superposición o la perspectiva. La sensibilidad de las células visuales al contraste, orientación y dirección de los estímulos visuales representa la base neural de la visión en profundidad basada en estas referencias. Sin embargo, bajo condiciones de visión binocular, la percepción en profundidad mejora notablemente porque se añade el componente estereoscópico a las referencias monoculares.

La *estereopsis* consiste en la percepción de profundidad obtenida a partir de las diferencias entre las imágenes de ambas retinas (*disparidades retinianas*) que aparecen como consecuencia de la separación horizontal de los globos oculares. Las disparidades horizontales son las que desempeñan el papel más relevante en la estereopsis. Por sí solas son capaces de producir una inequívoca sensación de profundidad, como demuestran los estereogramas de puntos al azar (Fig. 12.22).

Tabla 12.2 Destino de las fibras de las células ganglionares de la retina. Se indica también la función en la que están involucradas las estructuras sobre las que hacen sinapsis

DESTINO	FUNCIÓN
Cuerpo geniculado lateral	Percepción visual
Colículo superior	Coordinación visuomotora
Pretectum	Respuestas pupilares
Sistema óptico accesorio	Reflejos optocinéticos
Núcleos supraquiasmáticos	Ritmos circadianos
Núcleo supraóptico	Regulación neuroendocrina
Núcleo paraventricular	Regulación neuroendocrina
Núcleo pulvinar	Integración visuomotora

El círculo de Vieth-Müller, el horóptero y el área de Panum

En el momento en que ambos ojos fijan un punto, la situación geométrica es como la representada en la Figura

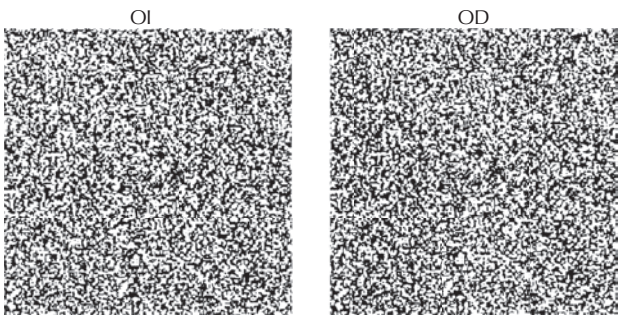


Figura 12.22. Estereogramas de puntos al azar. Si se visualiza cada uno de estos dos cuadrados con el ojo correspondiente a una distancia de unos 15 cm y se fusionan aparece un rectángulo vertical en el centro que sobresale del fondo. Esto ocurre porque una porción rectangular central de cada cuadrado se ha desplazado ligeramente hacia la línea media, creando así un área con disparidad horizontal que es percibida como un desplazamiento en profundidad.

12.23. El lugar geométrico de los puntos que se proyectan en puntos correspondientes de cada retina es un círculo, denominado *círculo de Vieth-Müller*, que pasa por el punto de fijación y por los puntos focales de cada ojo. Todos los puntos de este círculo tienen disparidad horizontal cero. Todos los puntos localizados fuera de este círculo se proyectan sobre puntos no correspondientes retinianos, produciendo por lo tanto disparidad horizontal. Sin embargo, debido a las irregularidades ópticas y anatómicas de los ojos, el lugar geométrico real de los puntos que se proyectan en lugares correspondientes retinianos difiere del círculo de Vieth-Müller, y es una curva de un radio ligeramente mayor que recibe el nombre de *horóptero* (Fig. 12.23).

En 1858 P. L. Panum determinó un área alrededor del horóptero en la cual un punto visto simultáneamente por ambos ojos, a pesar de proyectarse en puntos no correspondientes retinianos, es percibido como único (Fig. 12.23). El *área de Panum* se extiende aproximadamente 7 minutos de arco por delante y por detrás del punto de fijación, y se va incrementando con la excentricidad, llegando hasta 1 grado a una excentricidad de 5 grados en el campo visual. Los puntos fuera del área de Panum se perciben como dobles, situación que se denomina diplopía. En el córtex visual hay células que detectan las disparidades retinianas horizontales positivas, negativas y nulas. Las primeras proporcionan información al sistema visual sobre los objetos localizados detrás del horóptero, las segundas delante y las terceras sobre los objetos localizados en el horóptero. Estas células representan la base neural de la visión estereoscópica.

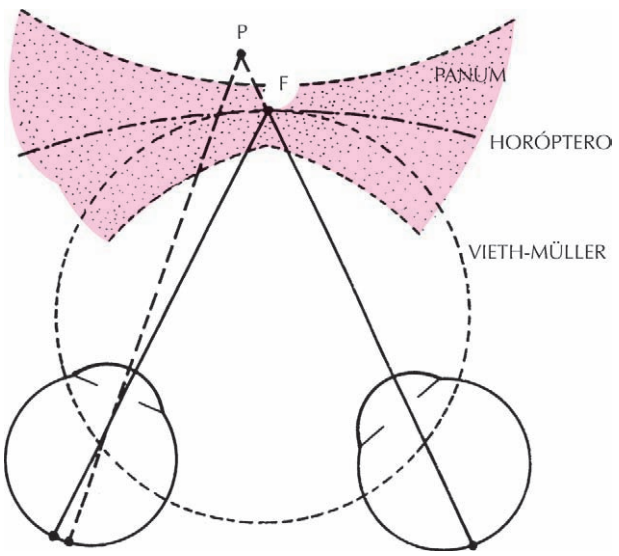


Figura 12.23. Relación entre el círculo de Vieth-Müller, horóptero y área de Panum. El punto de fijación F se proyecta sobre la fóvea de cada ojo. Todos los puntos del área de Panum por delante y detrás del horóptero producen disparidad retiniana horizontal, pero no son percibidos como dobles. Los puntos fuera del área de Panum (P) se proyectan en puntos retinianos no correspondientes y se perciben como dobles.

Desarrollo de la visión binocular

La visión binocular no es innata, sino que requiere un proceso de maduración que se completa durante los primeros años de la infancia. La organización del córtex visual en columnas de dominancia ocular tampoco aparece en el momento del nacimiento, sino que se va conformando progresivamente mediante mecanismos de competencia entre ambos ojos. Durante la primera etapa de la vida las proyecciones retino-geniculo-corticales de un ojo compiten con las del otro para establecer conexiones cerebrales que conformarán las características de dominancia ocular que aparecen en el adulto. Durante este periodo se puede alterar profundamente el proceso de maduración visual si aparecen procesos patológicos como el estrabismo o alteraciones ópticas de un ojo.

Mediante procedimientos como el cierre palpebral o el estrabismo artificial se han simulado estas situaciones experimentalmente y se ha observando que disminuye la anchura de las columnas de dominancia ocular del ojo tratado, y que también lo hace el número de células que responden a la estimulación de ese ojo. Estas alteraciones se producen con mayor o menor intensidad dependiendo del momento en el que se realiza la oclusión o el estrabismo. Se ha observado que después de cierto tiempo, cuando las conexiones de la vía visual ya se han establecido, no producen alteración alguna. Por esta razón, al período durante el cual el sistema visual es susceptible de ser alterado se le ha denominado período sensible. El *período sensible* varía entre especies, siendo para el gato de 4 meses, para el mono de 2 años y para el ser humano de 8 años, aproximadamente (Fig. 12.24). Durante este período el grado de sensibilidad no es constante, sino que hay una fase crítica al comienzo del desarrollo seguida de una disminución progresiva de sensibilidad. Las alteraciones de la visión binocular pueden producir déficit visual en uno de los dos ojos, que se conoce con el nombre de *ambliopía*.

LA VISIÓN EN COLOR

La percepción del color es un fenómeno complejo que depende de la adaptación de la retina a la luz y de la composición espectral tanto de la fuente de iluminación como de la luz reflejada por los objetos.

Sensibilidad espectral de los fotopigmentos

La respuesta de los fotorreceptores a la luz está condicionada por las moléculas de fotopigmentos que contienen. La rodopsina presente en los bastones tiene un pico de absorción a los 496 nm. Los picos máximos de absorción de los tres pigmentos presentes en los conos humanos se corresponden con los 419, 531 y 558 nm (Fig. 12.25). Cada fotorreceptor tiene un solo tipo de pigmento y, aunque sus picos de absorción se corresponden con los colores violeta, verde-amarillo y amarillo, por razones históricas se les denomina conos *azules*, *verdes* y *rojos* (también conocidos

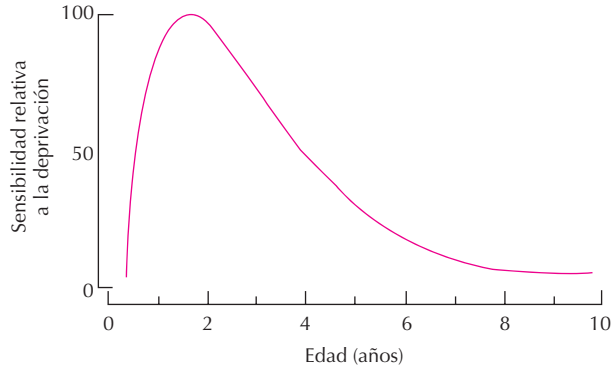


Figura 12.24. Sensibilidad del sistema visual humano a la privación monocular en función de la edad.

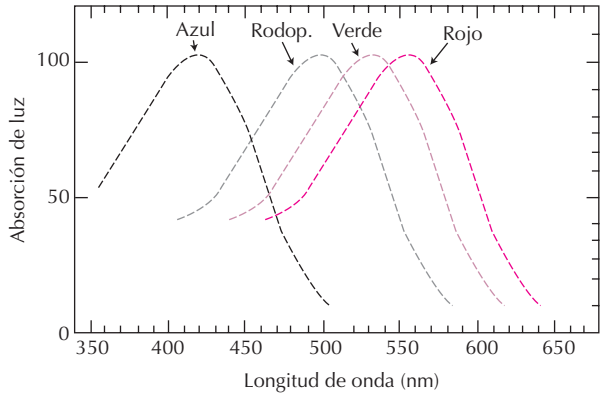


Figura 12.25. Curvas normalizadas de absorción de la rodopsina y de cada uno de los tres pigmentos de los conos en función de la longitud de onda. (Modificado de Dartnall HJA, y cols. En: *Color Vision*. Mollon JD, Sharpe LT (eds). Londres, Academic Press, 1983.)

como S, M y L, respectivamente). El descubrimiento de los tres tipos de conos dio base fisiológica a la teoría tricromática de la percepción del color, propuesta primero por Thomas Young en 1801 y más tarde modificada por Herman von Helmholtz. Esta teoría se basa en que cualquier color puede ser conseguido con la mezcla de tres longitudes de onda primarias (azul, verde y rojo) modificando las intensidades de cada una de ellas.

Los fotorreceptores no solo difieren en su sensibilidad espectral, sino también en su sensibilidad a la intensidad de luz. Los conos azules están ausentes en la foveola y tienen una sensibilidad unas diez veces menor que los conos verdes y rojos. Los bastones son los receptores más sensibles a luz (de 30 a 300 veces más que los conos) y se saturan con facilidad. Cuando se alcanza un nivel de intensidad luminosa suficiente para estimular los conos, la mayor parte de los bastones ya están saturados y no son estimulados por la luz. Por esta razón se cree que contribuyen poco a la percepción del color. Esto explica por qué la sensibilidad espectral de la retina en condiciones escotópicas (mediada fundamentalmente por los bastones) difiere de la que tiene en condiciones fotópicas (mediada por los conos), tal como puede observarse en la Figura 12.4.

Hay un gran número de personas con defectos en la percepción del color (*discromatopsias*), la mayoría de tipo congénito por alteraciones en la síntesis de los fotopigmentos. La discromatopsia será más o menos acentuada en función de los pigmentos afectados y del grado de afectación de cada uno de ellos. Hay alteraciones que hacen que el fotopigmento sea completamente insensible a la luz, mientras que hay otras que sólo hacen que disminuya su sensibilidad. La deficiencia de conos azules, verdes o rojos produce trastornos de la percepción del color denominados *tritanopía*, *deuteranopía* y *protanopía*, respectivamente.

Células color-oponente

Hay células ganglionares y células en las capas parvocelulares del CGL que se caracterizan por presentar respuestas diferentes en función del color del estímulo. Sus campos receptores presentan antagonismo cromático centro-periferia a los pares de colores azul-amarillo y rojo-verde, y se les denomina células *color-oponente simples*. Hay cuatro tipos de células color-oponente simples dependiendo de sus respuestas a estos colores y a la localización del estímulo en su campo receptor, y reciben el nombre de V+R-, V-R+, Az+Am- y Am+Az-. En el primer grupo, la estimulación del centro del campo receptor con color verde produce una activación de la célula y la estimulación de la periferia con color rojo produce inhibición de la célula. Para que estas células realmente discriminen el color, la estimulación debe abarcar tanto la parte central como la periférica de su campo receptor. En este caso, la célula se activa óptimamente con el color verde y se inhibe con el color rojo. Los otros tres grupos se comportan de forma similar para cada par de colores indicado.

LA VÍA PUPILAR

El ojo regula la cantidad de luz que llega a la retina mediante la apertura o el cierre de la pupila. El interés del estudio de la pupila radica en que da información sobre alteraciones neurológicas y ayuda a diagnosticarlas.

El iris

El iris contiene dos músculos de fibra lisa, el *esfínter*, inervado por el sistema parasimpático, y el *dilatador*, inervado por el sistema simpático. La contracción del primero produce cierre pupilar (*miosis*) y la del segundo dilatación pupilar (*midriasis*). Los cambios de tamaño pupilar obedecen a reflejos, de los cuales el más importante es el reflejo fotomotor. Normalmente ambas pupilas tienen el mismo tamaño, pero en algunas situaciones hay asimetría entre ellas (*anisocoria*). El diámetro de la pupila varía con

la edad, y en la oscuridad es de unos 7 mm en el niño y de unos 4.5 mm en el anciano.

El reflejo fotomotor

El *reflejo fotomotor* se produce cuando la luz incide sobre la retina y consiste en una reducción del diámetro pupilar. El reflejo fotomotor es tanto más intenso cuanto mayor es la intensidad de la luz que lo genera, presenta la misma sensibilidad cromática que la retina, es mayor cuando se estimula la fóvea que cuando se estimula la periferia retiniana, tiene una latencia de unos 200 ms y no es dependiente del nivel de conciencia. La contracción pupilar producida en el ojo estimulado se denomina *reflejo fotomotor directo* y la que se produce en el ojo contralateral se denomina *reflejo fotomotor consensual*. Normalmente son simétricos, pero en condiciones patológicas uno de ellos, o ambos, pueden ser anormales.

La *vía aferente* del reflejo fotomotor comienza en los fotorreceptores retinianos y continúa por las fibras del nervio óptico hasta el pretectum, en donde hacen sinapsis con neuronas que después conectan con el *núcleo de Edinger-Westphal*, localizado cerca del núcleo del motor ocular común. En las inmediaciones del núcleo de Edinger-Westphal se entrecruzan las fibras procedentes de ambos ojos, de tal forma que la estimulación de un ojo produce también un reflejo consensual en el otro (Fig. 12.26).

La *vía eferente* del reflejo fotomotor parte del núcleo de Edinger-Westphal, de donde salen fibras que discurren por el nervio motor ocular común y hacen sinapsis en el ganglio ciliar, localizado en la órbita. Las fibras posganglionares entran en el globo ocular a través de los nervios ciliares cortos y terminan haciendo sinapsis en el músculo esfínter de la pupila, en donde el neurotransmisor utilizado es la acetilcolina. La activación de estas fibras produce contracción del esfínter pupilar y, por lo tanto, miosis.

El sistema simpático relacionado con la pupila se origina en el hipotálamo, desde donde descienden fibras hasta el *núcleo cilioespinal de Budge*, localizado en la médula espinal, entre la octava vértebra cervical y la primera torácica. Aquí establecen sinapsis con neuronas que envían sus fibras hasta el *ganglio cervical superior*, perteneciente al simpático cervical. Desde este ganglio salen fibras simpáticas que ascienden por la arteria carótida y acceden al globo ocular a través del nervio oftálmico y de los nervios ciliares largos. Estas fibras inervan el músculo dilatador de la pupila, utilizan la noradrenalina como neurotransmisor y su activación produce midriasis. Del grado de activación o inhibición del sistema simpático y parasimpático dependerá el diámetro pupilar.

Farmacología de la pupila

Los efectos de los fármacos que actúan sobre el mecanismo de transmisión simpática o parasimpática son muy evidentes en la pupila. Los fármacos *simpaticomiméticas* (epinefrina, fenilefrina, cocaína) producen midriasis por contracción del músculo dilatador. Las sustancias *simpaticolíticas* (guanetidina, reserpina) producen miosis por paralizar el músculo dilatador. Los fármacos *parasimpaticomiméticos* (carbacol, pilocarpina, neostigmina) producen miosis por activar la contracción del músculo esfínter. Por último, las sustancias *parasimpaticolíticas* (atropina) producen midriasis, por parálisis del esfínter pupilar.

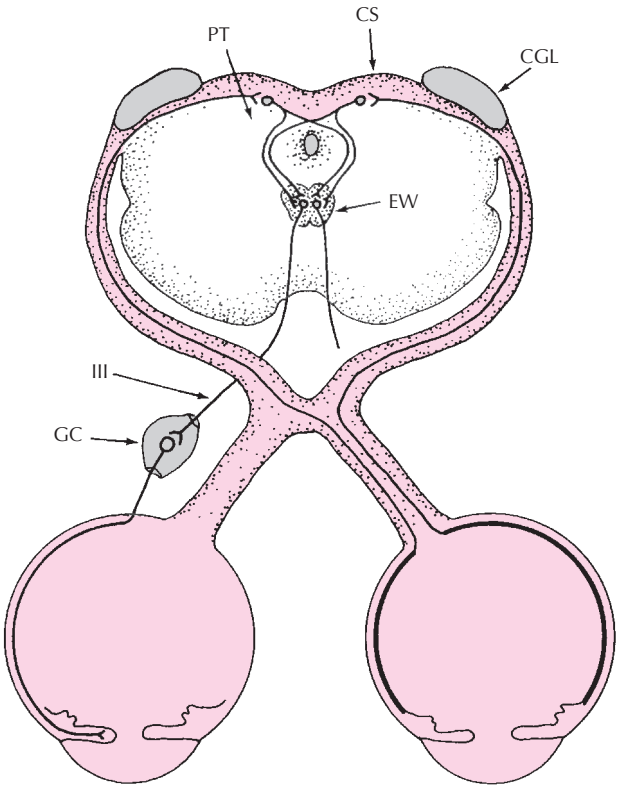


Figura 12.26. Arco aferente y eferente del reflejo fotomotor. El primero discurre por el nervio óptico hasta el pretectum (PT) y desde aquí hasta el núcleo de Edinger-Westphal (EW). Estas fibras no pasan por el cuerpo geniculado lateral (CGL). El arco eferente discurre por el III par craneal hasta el ganglio ciliar (GC) y desde aquí entra en el globo ocular hasta alcanzar el músculo esfínter de la pupila. CS: colículo superior.

BIBLIOGRAFÍA

Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Lee WR. *The eye. Basic sciences in practice*. Nueva York, W. B. Saunders, 2002.

González F, Pérez R. Neural mechanisms underlying stereoscopic vision. *Prog Neurobiol* 1998; 55:191-224.

Hubel DH, Wiesel TN. Ferrier Lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc R Soc (Lond)* 1977; 198:1-59.

Hubel DH. *Eye, Brain, and Vision. Scientific American Library*. Nueva York, W. H. Freeman & Co., 1988.

Kaufman PL, Alm A. *Adler's Physiology of the Eye. Clinical application*. San Louis, Mosby Year Book, 2003.

Zeki S. *A vision of the brain*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993.

Capítulo 13

Fisiología del receptor y la vía auditiva

Pablo Gil-Loyzaga y Remy Pujol

- Generalidades
- Estructura general del sistema auditivo
- El oído interno
- Morfología funcional de las células ciliadas
- Fisiología coclear
- Fisiología de las células ciliadas
- Potenciales cocleares
- La vía auditiva
- Bibliografía

GENERALIDADES

La audición es el proceso sensorial específico mediante el cual el ser vivo pluricelular recibe y analiza el sonido, que puede definirse como las ondas sinusoidales producidas por las vibraciones de los cuerpos. La audición permite la recepción de los sonidos del medio, da lugar a la comunicación entre los animales y contribuye a la supervivencia del individuo.

El sonido se define por su frecuencia (grave o aguda) y por su intensidad (débil o fuerte). La unidad de frecuencia de la onda sonora es el hertzio (Hz, hertzios: ciclos de onda por segundo), y la unidad de intensidad es el decibelio. El decibelio (dB) es una unidad de medida creada para el oído humano. La escala indica que 0 dB es la intensidad de un sonido apenas perceptible, y 130 dB corresponde a un sonido insoportable. Matemáticamente el decibelio es el logaritmo decimal de la presión producida por la onda sonora en el tímpano. Se define como: *Nivel de presión sonora (*sound pressure level *o SPL) en decibelios= 20 log* P_t/P_r *(donde* P_t *es la presión del sonido problema y* P_r *es la presión de referencia =* 2×10^{-4} *dinas/cm*^{2}*).*

El sistema auditivo de cada especie codifica con preferencia un determinado espectro de frecuencias. Para este análisis frecuencial los vertebrados superiores, en particular los mamíferos, han desarrollado un órgano receptor: la cóclea, localizado en el oído interno. La cóclea recibe todo tipo de ondas, las codifica en mensajes nerviosos y las envía al cerebro para su análisis. La cóclea humana percibe sonidos de frecuencia comprendida entre 20 y 20 000 Hz, en una intensidad inferior a 130 dB. Estos datos definen la curva audiométrica y el campo de audibilidad del oído interno humano (Fig. 13.1). Ejemplos de niveles de intensidad de la voz humana son: el susurro (aproximadamente 20 dB), la conversación (aproximadamente 65db) y el grito (más de 80 dB). Un concierto de música electrónica puede llegar a los 110 dB, y resultan traumáticos sonidos superiores a los 100 db y muy peligrosos por encima de 90 dB.

Para el ser humano, el sistema auditivo es, probablemente, el de mayor relevancia cultural y evolutiva. A partir de la audición se ha desarrollado el lenguaje, que es uno de los fenómenos fundamentales que define al Hombre como especie. De hecho, para el ser humano los déficits auditivos son percibidos como importantes sólo cuando afectan a la recepción del sonido en la denominada "zona conversacional" (250 a 4000 Hz y 20-80 dB) (véase Fig. 13.1).

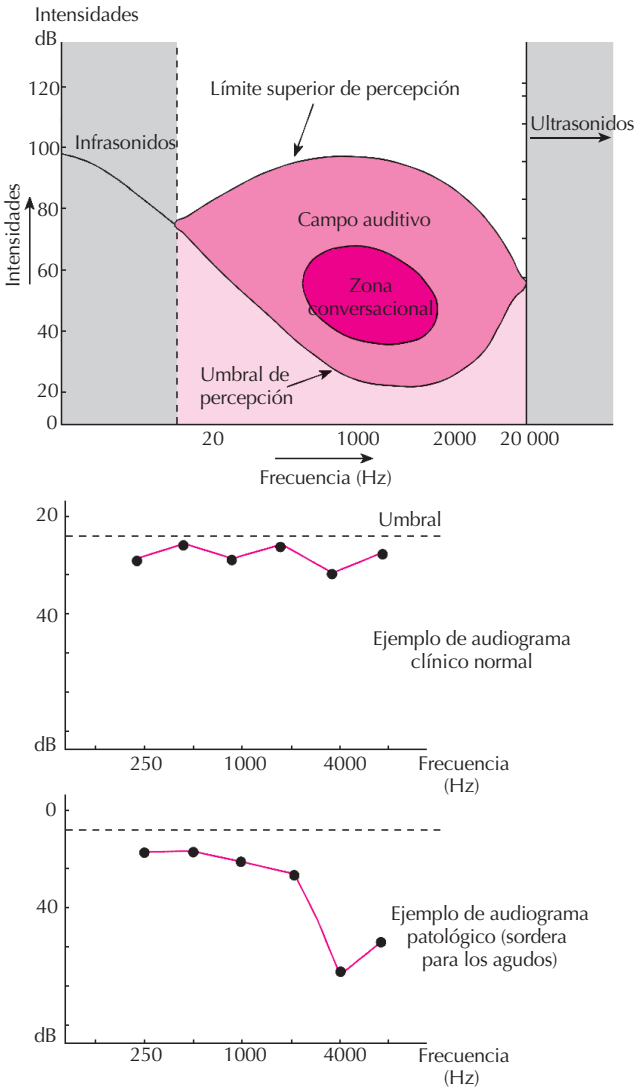


Figura 13.1. Campo auditivo humano.

ESTRUCTURA GENERAL DEL SISTEMA AUDITIVO

El sistema auditivo se compone de: sistema auditivo periférico (oído externo, oído medio y oído interno) y vía auditiva (Fig. 13.2). El sonido se transmite mecánicamente desde el oído externo y el medio al oído interno. La onda sonora se transduce a mensaje auditivo en el oído interno, y este mensaje se envía al sistema nervioso central.

El oído externo

El oído externo está formado por el pabellón auditivo y el conducto auditivo externo (Fig. 13.2). En la mayoría de los mamíferos la movilidad del pabellón auditivo, bajo control del sistema nervioso central, facilita la localización de la fuente sonora; esto es muy útil en altas frecuencias. En el ser humano, el pabellón auditivo carece de movilidad, aunque mantiene su papel de antena acústica conjuntamente con el conducto auditivo externo y el cráneo. La pérdida del pabellón auditivo supone una reducción, aunque muy discreta, de la intensidad del sonido percibido.

El oído externo está separado del oído medio por el tímpano: doble membrana ectodermo-endodérmica, derivada de la primera bolsa faríngea y la primera hendidura branquial.

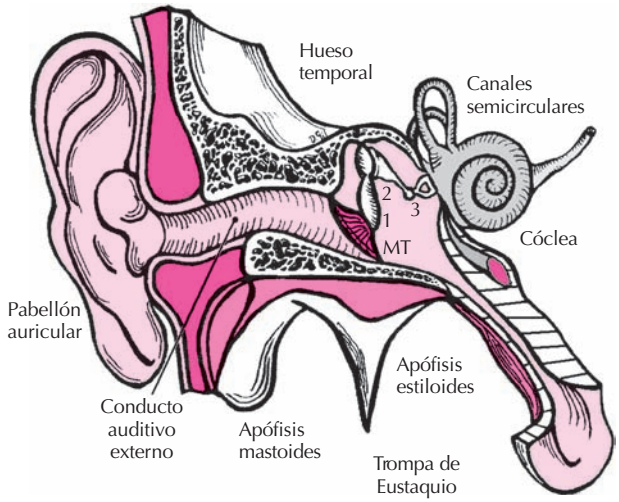


Figura 13.2. Esquema anatómico general del oído externo, medio e interno. (1: hueso martillo 2: hueso yunque; 3: hueso estribo; MT: membrana del tímpano.)

El oído medio

El oído medio es una cámara endodérmica conectada a la faringe por la trompa de Eustaquio (Fig. 13.2), que realiza tres misiones fundamentales: 1) transformar las ondas acústicas en vibraciones mecánicas, 2) adaptar la impedancia entre el medio aéreo externo y el medio líquido del oído interno, y 3) proteger al oído interno, modulando la cantidad de energía que recibe.

El sonido también puede llegar a la cóclea por conducción ósea directa, a través del hueso temporal. Este sistema desempeña un gran papel funcional en diversos procesos patológicos del oído medio (otosclerosis, etc.).

Las vibraciones del tímpano, o membrana timpánica, son muy complejas y dependen de la frecuencia e intensidad del sonido recibido. Estas vibraciones son transmitidas al sistema de huesos articulados del oído medio: martillo (*malleus*), yunque (*incus*) y estribo (*stapes*). Estos huesos se fijan a la caja del tímpano por músculos y ligamentos. El martillo se une por un ligamento al techo de la caja del tímpano. El mango del martillo se ancla al tímpano, mientras que su cabeza se articula mediante encaje recíproco con el yunque, el cual se une a la caja por el llamado ligamento posterior. La articulación martillo-yunque es poco móvil, y ambos huesos se desplazan juntos. De hecho, sólo es realmente móvil la articulación esférica entre yunque y estribo, cuyo extremo (platina) se fija a la membrana oval por el ligamento anular.

El oído medio desempeña un papel fundamental como adaptador de impedancias. Es decir, evita la resistencia física del medio líquido de la cóclea a recibir las ondas sonoras que provienen del medio aéreo, lo que constituye la ganancia propia del oído medio. Sin oído medio la mayoría de los sonidos que alcanzasen la membrana oval serían reflejados, como la luz en un espejo. La presión total final (fuerza/unidad de área) que actúa sobre la membrana oval está muy incrementada debido a la relación de tamaños (en el hombre 20/1) entre el tímpano y la ventana oval. Esta relación de transformación llega a ser de 24/1 (lo que supone una ganancia de 27 dB) si consideramos la superficie activa real del tímpano. La ganancia de presión no es un factor constante y depende de la frecuencia del sonido. Entre los mamíferos hay diferencias en las curvas de umbral auditivo, en la sensibilidad a la fatiga y a los traumatismos acústicos, que pueden justificarse por diferencias de transferencia de sonido del oído externo y medio.

El reflejo estapedial

El reflejo estapedial permite al oído medio proteger al oído interno de los sonidos intensos. Se trata de una contracción refleja de los dos músculos del oído medio, el músculo del martillo (o tensor del tímpano), inervado por el nervio trigémino, y el músculo del estribo, inervado por el nervio facial, que reduce la ganancia propia del oído medio. El reflejo estapedial siempre es bilateral, aunque el estímulo sea puramente unilateral, y se hace patente ante los sonidos de alta intensidad (por encima de 80 dB), y sobre todo en bajas frecuencias. La actividad del músculo del estribo es la más importante, al menos en el ser humano, por lo que el reflejo se denomina estapedial. La contracción del músculo del martillo sólo participa ante sonidos de intensidad extrema.

La vía neural de este circuito reflejo es polisináptica, con cuatro niveles neuronales: El primero se sitúa en el ganglio de Corti, el segundo en el núcleo coclear ventral, el tercero en las interneuronas de la oliva superior medial ipsolateral y contralateral, y el cuarto en el núcleo motor del nervio facial, cuya neuronas mediales inervan el músculo del estribo.

EL OÍDO INTERNO

Morfología coclear

La cóclea es una estructura ósea (Fig. 13.3) enrollada en espiral entorno al modiolo, que se encuentra en el espesor del peñasco del temporal y contiene el receptor auditivo. Su parte más pequeña y prominente se llama ápex, mientras que la más amplia y plana es la base. En el ser humano la cóclea tiene unas 2.5 espiras. La cóclea está segmentada en su interior por dos membranas que la dividen en tres rampas espirales y paralelas. La rampa central o coclear, bañada por endolinfa, contiene el receptor auditivo (órgano de Corti). Por encima y debajo de ella se encuentran las rampas vestibular y timpánica, respectivamente, que tienen perilinfa y se comunican en el helicotrema del ápex. La rampa coclear tiene forma de triángulo con tres lados: el receptor auditivo (base), la estría vascular y el ligamento espiral (pared lateral), y la membrana de Reissner (pared superior e interna) (Fig. 13.4).

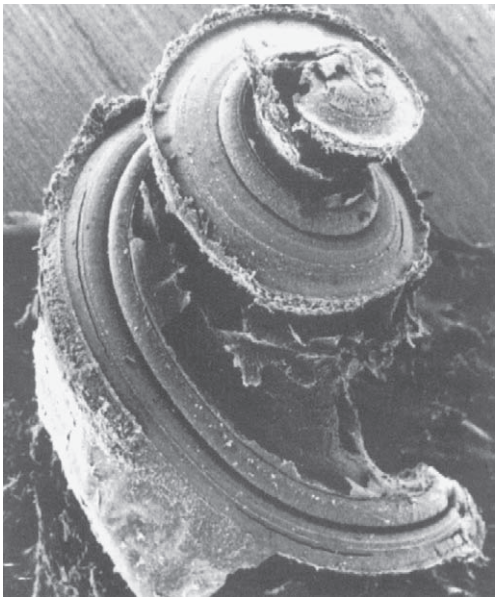


Figura 13.3. Visión de microscopia electrónica de barrido de una cóclea tras la resección de la pared lateral y la membrana de Reissner. Obsérvese su estructura espiral.

El oído interno contacta con el oído medio mediante: 1) la ventana oval que cierra la rampa vestibular con una membrana y la platina del estribo, y 2) la ventana redonda, con su membrana, en la rampa timpánica.

Las linfas del oído interno: perilinfa y endolinfa. El potencial endococlear

La perilinfa tiene una composición similar a la del medio extracelular: alta concentración de Na^+ (aproximadamente 140-150 mEq/L) y baja de K^+ (aproximadamente 3.5-7 mEq/L), con 1-1.5g/L de proteínas y 110 mEq/L de Cl^-. La endolinfa, segregada por la estría vascular, se asemeja al medio intracelular: poco Na^+ (1-5 mEq/L) y abundante K^+ (110-145 mEq/L), 0.3-0.6 g/L de proteínas y 130 mEq/L de Cl^-. La endolinfa es hiperosmótica (330 mOsm/kg) con respecto a la perilinfa (290 mOsm/kg). La diferente composición iónica y proteica entre la endolinfa y la perilinfa genera el potencial endococlear (100-120 mV).

El receptor auditivo (órgano de Corti)

Es un receptor neuroepitelial situado en la rampa media coclear sobre la membrana basilar (Fig. 13.4). La membrana basilar (constituida por fibras colágenas) se ensancha y adelgaza progresivamente desde la base al ápex (Fig. 13.5), lo que tiene una gran relevancia funcional. El receptor auditivo (Fig. 13.6) tiene dos tipos de células receptoras, situadas a ambos lados del túnel de Corti: célu-

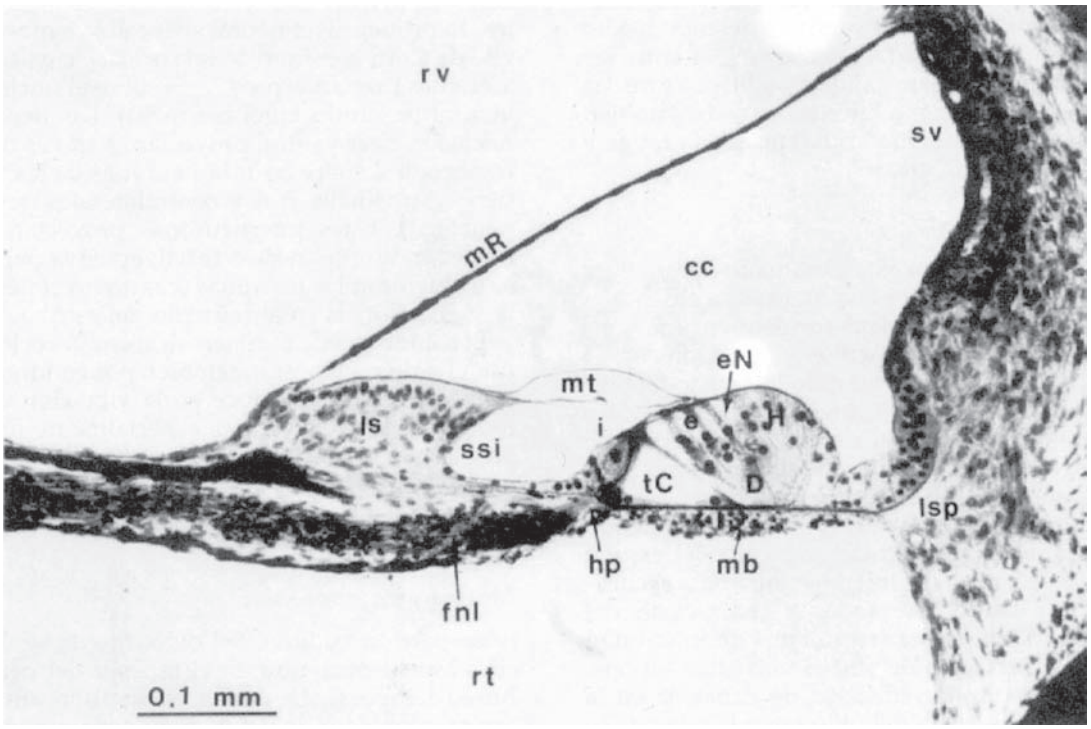


Figura 13.4. Sección histológica de la rampa media coclear. (rv: rampa vestibular; rt: rampa timpánica; cc: conducto coclear; sv: estría vascular; mR: membrana de Reissner; ls: limbo espiral; mt: membrana tectoria; ssi: surco espiral interno; fnl: fibras nerviosas; hp: habénula perforada; i: célula ciliada interna; e: células ciliadas externas); eN: espacios de Nuels; H: células de Hensen; D: células de Deiters; mb: membrana basilar; lsp: ligamento espiral).

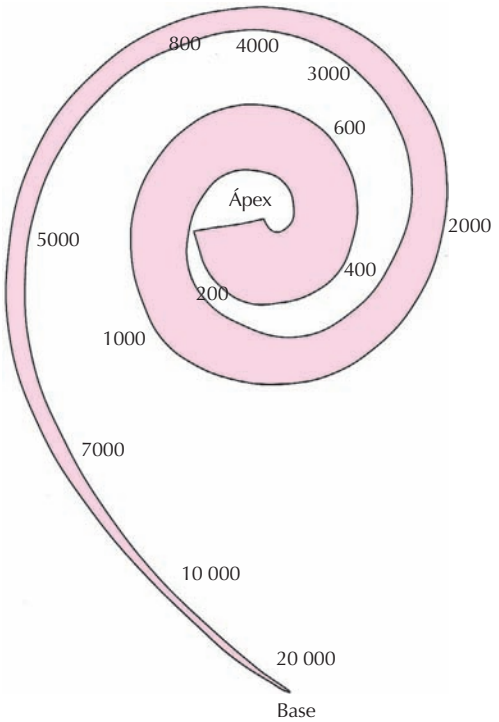


Figura 13.5. Mapa tonotópico de la cóclea humana de la base (altas frecuencias) al ápex (bajas frecuencias).

las ciliadas internas (CCI) y células ciliadas externas (CCE). También contiene células de soporte: las de Deiters, para las CCE, y las células de los pilares o arcos del túnel de Corti. Estas células tienen un citoesqueleto muy desarrollado, con microfilamentos y microtúbulos organizados en haces. El receptor auditivo está cubierto por la membrana tectoria, membrana acelular de glicoproteínas, anclada por el lado interno en el limbo espiral y por el externo en las CCE y en las células de Hensen (véase Fig. 13.4).

MORFOLOGÍA FUNCIONAL DE LAS CÉLULAS CILIADAS

Las células ciliadas internas (CCI)

Las CCI (3500 en el hombre), verdaderas células sensoriales del receptor auditivo, son responsables de la transducción del estímulo acústico en un mensaje neural que envían a la vía auditiva. Forman una hilera única a lo largo de la espiral coclear, y son muy similares a todos los niveles (Fig. 13.6).

Las CCI son piriformes y se apoyan en células epiteliales (véase Fig. 13.5). En su polo apical tienen una placa cuticular (glucoproteica) en la que se anclan un centenar de estereocilios alineados en 3 ó 4 hileras de longitud creciente y dispuestos en empalizada (Fig. 13.6). Los estereocilios, poseen un denso citoesqueleto de actina y otras proteínas,y se unen entre sí por sus caras laterales y por sus polos apicales mediante puentes glucoproteicos y de elastina, de gran importancia en la activación celular (Fig. 13.7).

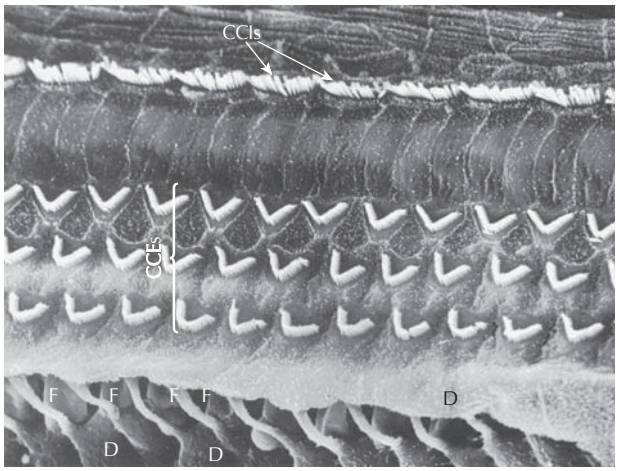


Figura 13.6. Superficie del órgano de Corti que presenta la organización de los estereocilios de las células ciliadas internas (en empalizada) y externas (en «V»).

Las células ciliadas externas (CCE)

Las CCE (unas 13 000 en el hombre) se disponen en tres hileras a lo largo de la espiral coclear (véase Fig. 13.6). Tienen forma cilíndrica regular (Fig. 13.8), y son más cortas en la base que en el ápex coclear. Las CCE se apoyan en las células de Deiters de forma que:

- La superficie del receptor (véase Fig. 13.6) está formada por la superficie de las CCE y de las células de Deiters, y está bañada por la endolinfa de la rampa media.
- Las caras laterales de las CCE, bañadas en perilinfa de la rampa timpánica que difunde hasta allí, están libres de contactos celulares (véase Fig. 13.4) y pueden realizar movimientos. La membrana celu-

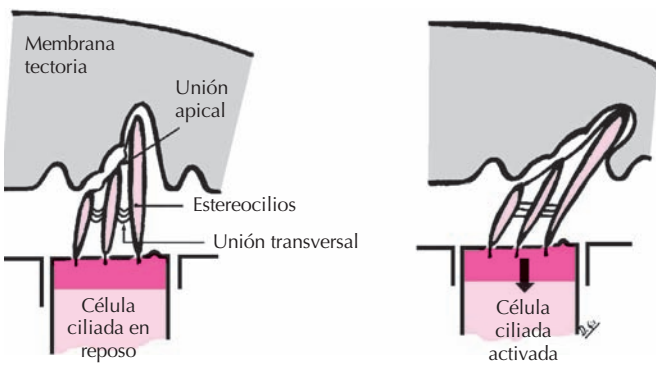


Figura 13.7. Desplazamientos de los estereocilios de las células receptoras con la estimulación sonora.

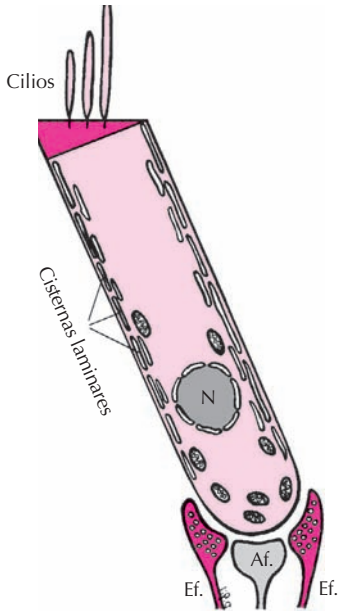


Figura 13.8. Esquema de una célula ciliada externa. (N: núcleo; Af: fibra aferente tipo II; Ef: fibra eferente.)

lar lateral de las CCE se asocia a una proteína contráctil llamada prestina. Bajo la membrana celular existe una red cortical compuesta por un citoesqueleto de proteínas contráctiles (actina y espectrina) asociadas a un sistema de cisternas laminares paralelas a la superficie y a mitocondrias (Fig. 13.8).

– Cada CCE está firmemente anclada a su propia célula de Deiters y, a través de ella, a la membrana basilar, lo que permite que cualquier contracción de las CCE alcance a la basilar.

El polo apical de las CCE, como en las CCI, tiene una placa cuticular (Fig. 13.8) en la que se anclan estereocilios organizados en "V" o "W" (véase Fig. 13.6). Los estereocilios se encuentran unidos por puentes glucoproteicos y de elastina (véase Fig. 13.7), de forma que los estereocilios más largos arrastran en sus desplazamientos a los más cortos. Los cilios más largos de las CCE están anclados en la membrana tectoria. Por tanto, cualquier desplazamiento de las CCE afecta a la membrana tectoria y, como ya hemos visto antes, a través de las células de Deiters a la membrana basilar.

Inervación coclear

La cóclea recibe tres tipos de fibras nerviosas: aferentes y eferentes, que inervan las células sensoriales del órgano de Corti tras penetrar en él por la habénula perforata, y fibras simpáticas perivasculares del ganglio cervical superior.

Las fibras aferentes

Provienen de las neuronas del ganglio espiral o de Corti, alojado en el canal espiral de Rosenthal, alrededor del modiolo. Estas neuronas (unas 30 000 en el ser humano) son de dos tipos: bipolares (tipo I, el 95%) y pseudomonopolares (tipo II, el 5%). Las prolongaciones de las neuronas tipo I están mielinizadas hasta el receptor y el tronco del encéfalo, pero las de las neuronas de tipo II son amielínicas. Las dendritas de las neuronas de tipo I cruzan radialmente hasta alcanzar las CCI (Fig. 13.9), y las de tipo II, tras un recorrido espiral, inervan las CCE.

Cada CCI recibe unos 10 botones terminales dendríticos de las neuronas de tipo I, aunque cada neurona sólo contacta a una CCI. En estas sinapsis (Fig. 13.10 *A*) existen cuerpos presinápticos con vesículas electrolúcidas esféricas que contienen glutamato (Fig. 13.9). El glutamato es un neurotransmisor excitador rápido muy frecuente en el sistema nervioso, pero su liberación incontrolada ha sido asociada a afecciones auditivas de tipo isquémico, degenerativo o traumático. Cada fibra aferente de tipo II inerva a unas 10-20 CCE mediante sinapsis simétricas, con pocas vesículas (Fig. 13.10 *B*); se desconoce el neurotransmisor.

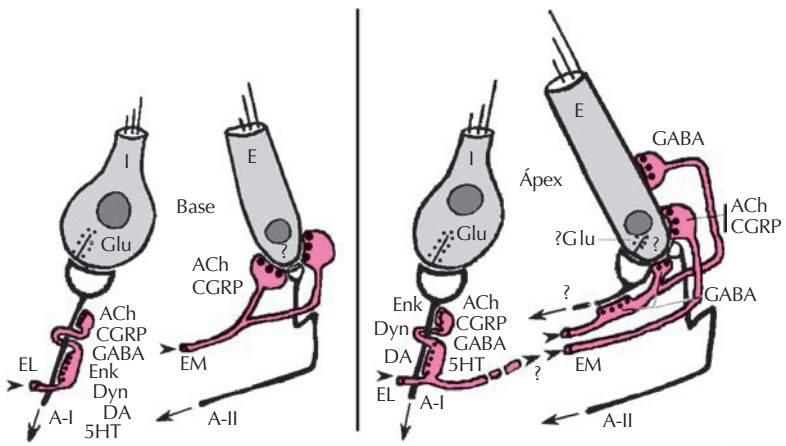


Figura 13.9. Neurotransmisores en el receptor auditivo.

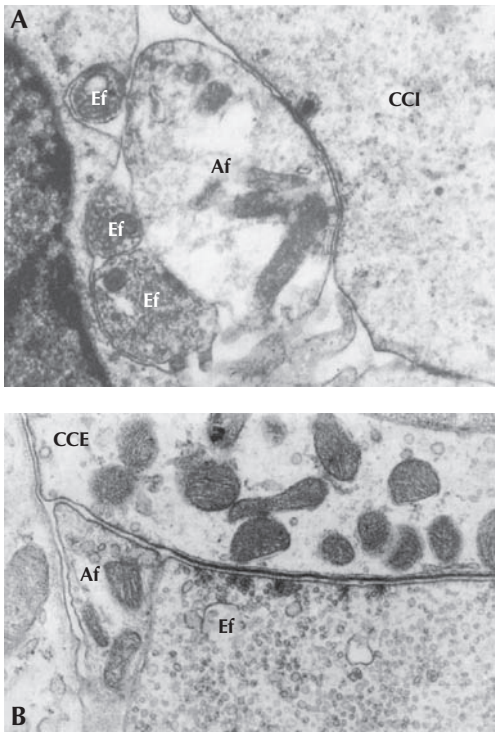


Figura 13.10. *A*. Sinapsis entre una dendrita de una neurona tipo I (I) y el polo basal de una célula ciliada interna (CCI). *B*. Sinapsis en el polo basal de una célula ciliada externa. (Af: fibra aferente; Ef: fibra eferente).

Los axones de las neuronas de tipo I y II, conjuntamente, constituyen el nervio auditivo que penetra en el cráneo por el conducto auditivo interno y llega a los núcleos cocleares.

Las fibras eferentes

Provienen de las neuronas del complejo olivar superior, salen del cráneo con el nervio vestibular y llegan a la cóclea por la anastomosis de Oort. Se consideran dos fascículos: eferente lateral y eferente medial, los cuales poseen fibras directas (de núcleos olivares ipsolaterales) y cruzadas (contralaterales). En el fascículo eferente lateral predominan las fibras directas y en el medial las cruzadas.

El eferente lateral se origina en la oliva superior lateral (neuronas pequeñas). Sus fibras, amielínicas, tras un recorrido espiral en la cóclea, establecen sinapsis axodendríticas con las fibras aferentes tipo I, bajo las CCI. En los botones terminales (Fig. 13.10 *A*), que tienen vesículas claras y granulosas, coexisten neurotransmisores como: ACh, GABA, dopamina y neuropéptidos (encefalinas, dinorfinas y péptido relacionado con el gen de la calcinotina [CGRP, del inglés *calcitonin-gene-related-peptide*]) (véase Fig. 13.9).

El eferente medial lo constituyen fibras mielínicas, originadas en el núcleo ventromedial del cuerpo trapezoides, que forman sinapsis axosomáticas con el polo basal de las CCE. Los botones terminales tienen muchas vesículas claras (Fig. 13.10b) que contienen ACh y CGRP, aunque en el ápex coclear también se ha identificado GABA (Fig. 13.9). Las fibras serotoninérgicas que alcanzan la cóclea parecen tener su origen en neuronas propias de tronco del encéfalo y proyectan tanto sobre las CCI como sobre las CCE.

FISIOLOGÍA COCLEAR

(véase esquema resumen en Fig. 13.11)

La cóclea tiene como papel fundamental la transformación de las vibraciones mecánicas, transmitidas por la cadena de huesecillos del oído medio a la membrana de la ventana oval, en un mensaje neural auditivo destinado al sistema nervioso central. La cóclea realiza un primer análisis de la frecuencia (desde 20 a 20 000 Hz) y de la intensidad (hasta 130 dB) del sonido, con una discriminación temporal de 1 ms.

Mecánica coclear

Las vibraciones de la membrana oval se transmiten a la perilinfa coclear en forma de una onda de presión que se propaga por la perilinfa haciendo oscilar las membranas basilar y de Reissner y el receptor auditivo (véase Fig. 13.4). La presión ejercida sobre la perilinfa a nivel de la ventana oval se compensa con la distensión de la membrana redonda.

La mecánica coclear ha sido explicada por dos grandes teorías: la teoría de la resonancia (von Helmholtz) y la teoría de la onda propagada (von Békésy). Von Helmholtz propuso que la membrana basilar se componía de unidades independientes, de longitud y grosor específicos, cada una de las cuales resonaría con una frecuencia concreta, como las cuerdas de un piano. Por el contrario, von Békésy indicó que cada sonido iniciaba una onda (onda viajera), que desde la ventana oval al helicotrema recorría toda la membrana basilar, dada la elasticidad de la misma. Según esto la onda provocaría el desplazamiento de la membrana basilar, que alcanzaría un punto máximo para cada frecuencia (Fig. 13.12). Las frecuencias agudas tendrían su máximo en la espira basal coclear, mientras que las graves lo tendrían en el ápex. Esta localización regional específica de las frecuencias sobre la membrana basilar se denomina tonotopía frecuencial o cocleotopía.

Mecánica coclear pasiva

Las dos teorías mencionadas anteriormente (von Helmholtz y von Békésy) sólo atienden a procesos cocleares pasivos; sin embargo, la mecánica coclear incluye también procesos activos muy importantes. De hecho sólo las cócleas muy alteradas (o de cadáveres, como las utilizadas por von Békésy) tienen propiedades mecánicas superponibles a las características físicas de la membrana

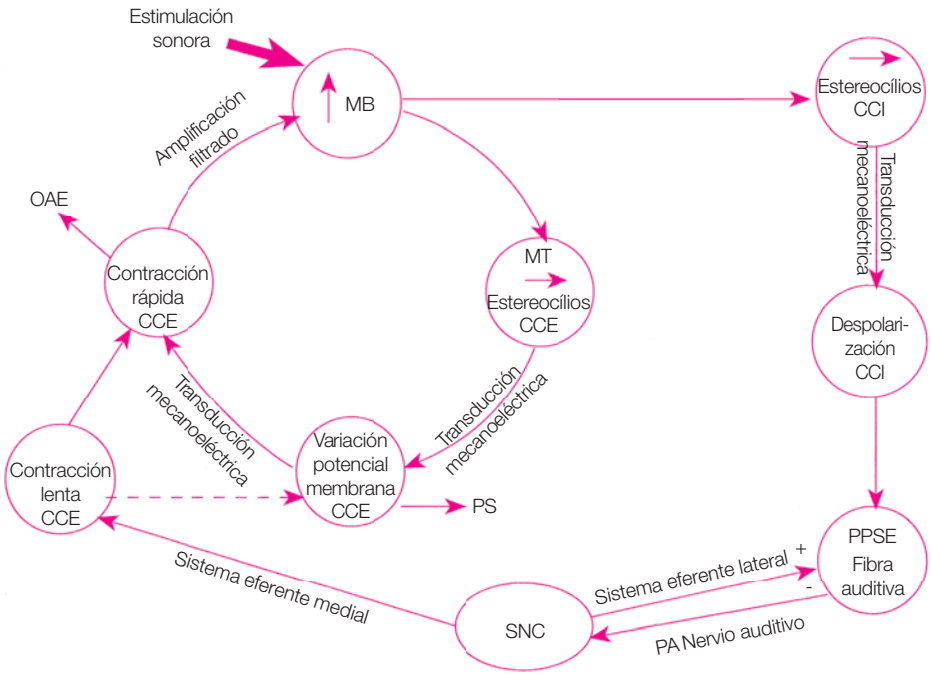


Figura 13.11. Esquema del funcionamiento coclear. (CCI: célula ciliada externa; PPSE: potencial postsináptico excitador; PA: potencial de acción; MB: membrana basilar; MT: membrana tectoria; PS: potencial sumatorio; SNC: sistema nervioso central).

basilar, y en ellas la oscilación de la basilar (y del órgano de Corti) depende sólo de la frecuencia del sonido estimulador. Así, sólo los sonidos de alta intensidad son codificados mediante mecanismos pasivos, mientras que los débiles o moderados implican procesos activos.

Procesos activos en la mecánica coclear

El registro de la actividad eléctrica de las fibras del nervio auditivo, en condiciones fisiológicas, demuestra que poseen una selectividad frecuencial muy superior a la derivada de las simples propiedades físicas de la membrana basilar (Fig. 13.12). Por tanto, debe existir un "segundo filtro" (activo) que complete el análisis frecuencial de la membrana basilar (que sería el "primer filtro", pasivo).

La localización de los mecanismos activos a nivel coclear ha resultado muy compleja. El primero en demostrar la existencia de este tipo de mecanismos en la cóclea fue Kemp, en 1978, al observar que cuando se envía una frecuencia pura a la cóclea el sonido reverbera y se puede registrar de nuevo en el conducto auditivo externo (otoemisiones provocadas). Posteriormente, el modelo propuesto por Davis (1983), en el que las CCE actuarían como "amplificadores cocleares", hace coincidir la selectividad frecuencial del nervio auditivo con la del receptor.

FISIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS CILIADAS

Transducción mecanoeléctrica en las células ciliadas

La transducción de la onda sonora en actividad eléctrica celular se realiza en los estereocilios de las células ciliadas (CCI y CCE) mediante la apertura de canales iónicos. Estos canales se abren o cierran en los movimientos de anteversión y retroversión de los estereocilios (Fig. 13.13 y véase Fig. 13.7), lo que conlleva variaciones de potencial (despolarización-hiperpolarización) de estas células. Se ha demostrado que, al contrario de lo que sucede habitualmente (implicando al Na^+), es el paso por estos canales de K^+ (muy concentrado en la endolinfa) el que provoca la despolarización de las células ciliadas.

La activación celular de las células ciliadas depende de una correcta organización de los estereocilios (véase Fig. 13.6). Los estereocilios, unidos por puentes glucoproteicos y de elastina, forman un penacho que se deflexiona como un conjunto; cuando este movimiento se orienta hacia los cilios más largos se abren los canales iónicos (véase Fig. 13.7). La entrada de iones (K^+) por estos canales del ápex celular provoca la despolarización celular. A su vez, la despolarización permite la apertura de canales de Ca^{++} voltaje-dependientes y canales de K^+ de las membranas basolaterales que contribuyen a la regulación iónica celular.

En los desplazamientos de los estereocilios de las CCE está implicada la membrana tectoria, en la que están anclados (véanse Figs. 13.7 y 13.13), pero en los de los estereocilios de las CCI, que no están anclados, el movimiento ciliar se debe al desplazamiento de la endolinfa subtectorial.

Fisiología de las CCI

Actividad bioeléctrica de las CCI

Las CCI presentan un potencial de reposo de -30 a -45 mV; su potencial de receptor en respuesta a la estimulación acústica es importante y asimétrico. Así, el poten-

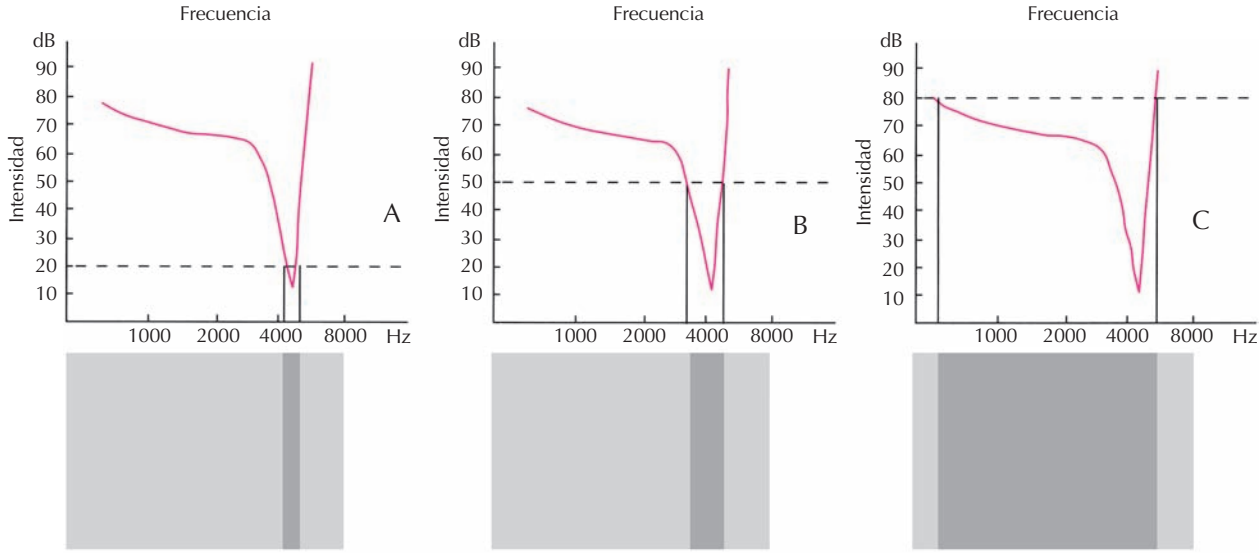


Figura 13.12. Umbral de activación global de las fibras del nervio auditivo a lo largo de la cóclea. A una frecuencia de 5000 hertzios. *A*: A baja intensidad (20 db) el número de fibras activas es muy escaso. *B*: Con una intensidad media (50 dB) el número de fibras activadas aumenta moderadamente. *C*: A 80 dB el número de fibras estimuladas es muy alto.

cial de receptor presenta una componente continua positiva que es responsable del inicio de la neurotransmisión y es equivalente al potencial de sumación extracelular. Las curvas de selectividad frecuencial de las CCI son superponibles a las fibras del nervio auditivo.

La sinapsis aferente de tipo I

La depolarización de la CCI permite la liberación de un neurotransmisor (probablemente glutamato) por el polo basal celular, que activa a las fibras aferentes de tipo I, las cuales inician un potencial de acción que se propaga a los núcleos cocleares. La selectividad frecuencial de estas fibras dependen de la integridad del primer y del segundo filtro cocleares. Así, a baja intensidad una fibra aferente presenta una frecuencia característica, pero a alta intensidad puede responder a otras frecuencias. Las fibras del nervio auditivo tienen una distribución tonotópica similar a la del receptor: las frecuencias agudas se localizan en la base y las graves en el ápex. Las fibras aferentes tipo I tienen una actividad espontánea continua de 100-120 despolarizaciones por segundo, que se ve incrementada (trenes de impulsos) con la llegada de la estimulación sonora al receptor. El ritmo de descarga se intensifica mucho después del estímulo, para luego disminuir hasta alcanzar un periodo de inhibición cuando cesa el sonido. El sistema nervioso central sólo reconoce como activación la llegada de "trenes de impulsos".

Control del sistema eferente lateral sobre las fibras aferentes primarias

Los mensajes auditivos que se envían desde la cóclea a los centros superiores pueden ser controlados por el sistema eferente lateral. Este control se realiza a través de sus sinapsis sobre las fibras aferentes de tipo I. Así, al estimular eléctricamente las fibras eferentes laterales se reduce el potencial de acción compuesto del nervio auditivo. La complejidad de los subgrupos neuroquímicos del sistema eferente lateral (véase Fig. 13.9) impide que se adjudique este papel a una sustancia concreta. No obstante, las encefalinas o la dopamina podrían inhibir la respuesta auditiva en situaciones extremas.

Fisiología de las CCE

Actividad bioeléctrica de las CCE.

Las CCE poseen un potencial intracelular de –70 mv y, como las CCI, se despolarizan mediante el movimiento de sus estereocilios (véanse Figs. 13.7 y 13.13). Cuando las CCE se despolarizan se producen dos fenómenos: 1) la generación del potencial microfónico coclear, de muy baja latencia, que reproduce "como un micrófono" la onda sonora recibida, y 2) la contracción de las CCE, que influye en la micromecánica del receptor.

En el momento actual se desconoce si, como en el caso de las CCI, las CCE liberan algún tipo de neurotransmisor hacia las fibras aferentes de tipo II. Lo que sí se ha demostrado es que las neuronas de tipo II carecen de actividad espontánea y tampoco responden a la estimulación acústica del receptor auditivo.

CCE y micromecánica coclear

Las CCE, cuando se despolarizan, inician una serie de contracciones que pueden ser rápidas o lentas. Estas con-

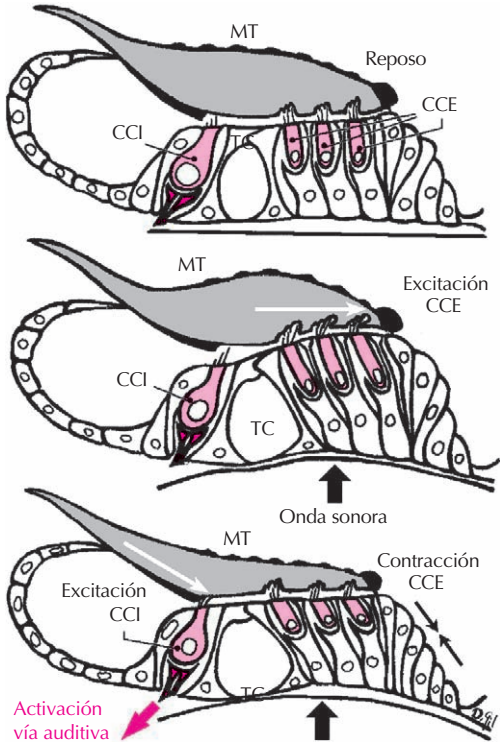


Figura 13.13. Esquema de las cuatro fases del funcionamiento de una cóclea normal. (CCI: célula ciliada interna; CCE: célula ciliada externa.)

tracciones, mediadas por las cisternas laminares y las proteínas contráctiles (véase Fig. 13.8), permiten a las CCE modificar la micromecánica pasiva del receptor auditivo (Fig. 13.13), ya que están ancladas en la membrana tectoria (por arriba) y, mediante las células de Deiters, en la basilar (por abajo).

Las contracciones rápidas, vinculadas a la proteína denominada prestina, amplifican los sonidos de muy baja intensidad al aumentar el número de contactos por unidad de tiempo entre la superficie celular y la membrana tectoria. El sistema contráctil de las células ciliadas externas permite la modulación de la intensidad del sonido, contribuyendo así al análisis frecuencial fino que realiza el receptor auditivo.

Las contracciones lentas, que pueden durar algunos milisegundos, reducen el número de contactos por unidad de tiempo entre la superficie de la CCE y la membrana tectoria, por lo que constituyen un sistema de defensa frente a sonidos de muy alta intensidad.

Sistema eferente medial

Es posible que este sistema sea responsable del inicio o de la modulación de la contracción lenta de las CCE, mediante el cual el sistema nervioso central participaría en la adaptación al ruido y la protección en el caso de sobreestimulación.

Variaciones morfofuncionales del receptor auditivo: tonotopía

Casi todas las estructuras del receptor auditivo, especialmente la membrana basilar y las CCE, presentan diferencias regionales base-ápex que justifican el perfecto análisis frecuencial del sonido que se realiza a este nivel. En la base coclear las membranas basilar y tectoria son más gruesas y cortas que en el ápex. También las CCE son más cortas en la base que en el ápex. Se ha demostrado que existe una relación directa entre la frecuencia codificada y la longitud de la CCE, con independencia de la especie animal estudiada. También se han observado diferencias similares en la longitud de los estereocilios de las CCE y las CCI, o en la inervación de ambos tipos de células receptoras.

POTENCIALES COCLEARES

Los potenciales cocleares son los fenómenos eléctricos, registrables en la cóclea, que permiten analizar su actividad.

Potencial microfónico coclear

Representa el potencial de receptor y se relaciona con la actividad de las CCE. Este potencial, de baja latencia, se registra fácilmente en la ventana redonda. A intensidades medias o bajas es proporcional a la intensidad, pero a alta intensidad se satura.

Potencial de sumación

Es un potencial muy complejo que parece ser el resultado de la interacción de los potenciales microfónicos.

Potencial de acción compuesto

Es la suma de las respuestas unitarias de las fibras nerviosas del nervio auditivo. Su amplitud depende del número de fibras estimuladas.

LA VÍA AUDITIVA

El sistema nervioso central recibe información desde el sistema auditivo periférico; dicha información procede del análisis de sonidos complejos (ruidos naturales, voz humana, etc.) caracterizados por su espectro de frecuencias y su patrón temporal. Este análisis se realiza por medio de diversos filtros situados en el receptor (véase Fisiología coclear) y en la vía auditiva, los cuales determinan el poder de resolución espectral y frecuencial del oído, el análisis de la intensidad de la señal, la localización espacial y la audición binaural, etc.

Los núcleos cocleares

Los núcleos cocleares, primer centro de integración y análisis central del mensaje auditivo, se encuentran situados en el límite bulboprotuberancial del tronco del encéfalo y se reorganizan en dos regiones: dorsal (núcleo coclear dorsal, NCD) y ventral (NCV), este último tiene dos regiones: anteroventral (NCAV) y posteroventral (NCPV).

Las fibras de las neuronas del ganglio coclear constituyen el nervio auditivo (VIII par craneal), y terminan en los núcleos cocleares del bulbo raquídeo (Fig. 13.14). La terminación de las fibras aferentes al alcanzar los núcleos cocleares se distribuyen tonotópicamente: las de la base coclear (tonos agudos) alcanzan regiones profundas, mientras que las que provienen del ápex (tonos graves) se quedan en la superficie del bulbo.

Morfológicamente, estos núcleos tienen una gran diversidad de tipos celulares y circuitos inicialmente analizados por Cajal (1909) y Lorente de No (1933). El NCAV posee dos tipos neuronales típicos: neuronas penachadas (*bushy*), que reciben contactos de las fibras aferentes denominados bulbos de Held, y neuronas de axón corto. El NCPV presenta también neuronas penachadas y neuronas octopus y multipolares. En el límite entre el NCV y el NCD se encuentran las neuronas multipolares grandes o comisurales. Finalmente, el NCD tiene una estructura cortical en cuatro capas, con neuronas fusiformes, neuronas granos y neuronas gigantes.

Las neuronas de los núcleos cocleares presentan distintos tipos de respuestas que permiten el análisis del mensaje auditivo primario procedente de la cóclea. Algunas neuronas (neuronas penachadas, NCV) mantienen una actividad frecuencial de tipo primario, similar a la procedente del ganglio. El análisis comparativo binaural de estas actividades permite la localización espacial del sonido. Las neuronas estrelladas responden a cambios de intensidad del sonido, mientras que las neuronas octopus lo hacen al inicio del estímulo (respuesta *on*) o al final del mismo (respuesta *off*). En el NCD existen neuronas de respuesta *on*, y otras de respuesta compleja como las fusiformes.

Las fibras emergentes de los núcleos cocleares cruzan, en su mayoría, la línea media formando las estrías acústicas: 1) dorsal (o de von Monakow), que va al complejo olivar y al colículo inferior, 2) intermedia (o de Held), que alcanza los núcleos periolivares, y 3) ventral o del cuerpo trapezoides (o de Flechsig), que se dirige al colículo inferior, enviando colaterales al lemnisco lateral.

El complejo olivar superior

Algunas de las fibras de los núcleos cocleares contactan con neuronas del complejo olivar superior (Fig. 13.14). Las neuronas de las olivas lateral y medial reciben fibras de ambos NCAV, por lo que participan en la detección de diferencias de intensidad del sonido en ambos oídos y, por tanto, en la localización espacial. Las neuronas del cuerpo trapezoides modulan o inhiben la actividad procedente de los NCAV.

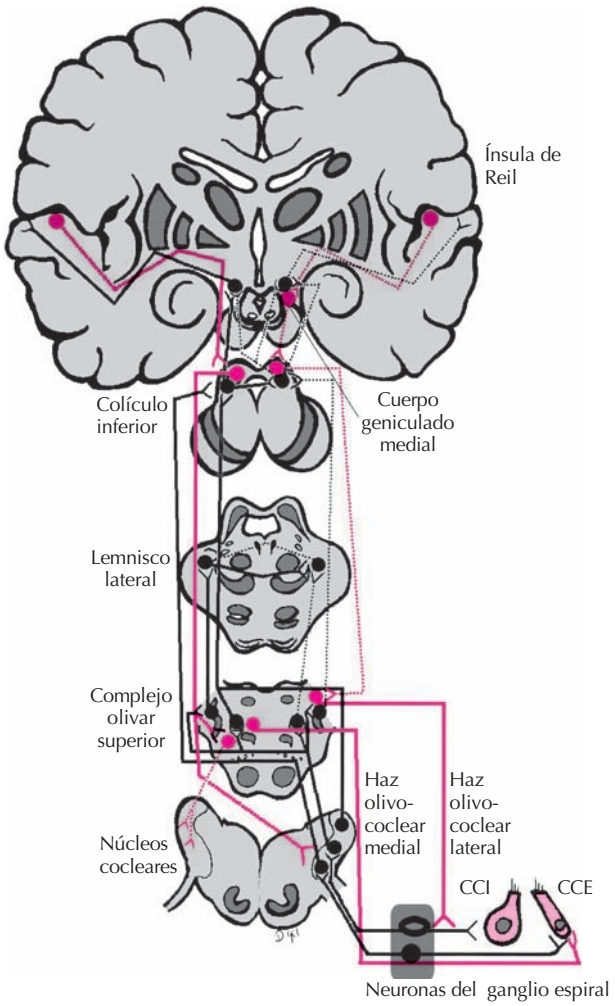


Figura 13.14. Vía auditiva.

Las fibras eferentes del complejo olivar pueden: 1) constituir los sistemas eferentes lateral y medial que alcanzan la cóclea, o 2) agregarse para formar el lemnisco lateral.

Colículo inferior y cuerpo geniculado medial

La mayoría de las fibras del lemnisco lateral llegan directamente al colículo inferior (Fig. 13.14), el cuál también posee una organización tonotópica. Las neuronas del colículo inferior se encargan de la localización de la fuente de sonido en los ejes horizontal y vertical.

Desde el colículo inferior se proyectan fibras al cuerpo geniculado medial del tálamo ipsolateral (Fig. 13.14), que está organizado tonotópicamente y, a su vez, proyecta sobre la corteza auditiva.

La corteza auditiva

Se localiza en la circunvolución temporal superior (áreas 41 y 42 de Brodmann), que se encuentra organiza-

da en dos regiones anatomofuncionales: primaria (AI) y secundaria (AII).

La AI, relacionada con el análisis frecuencial, está constituida por numerosos campos de neuronas organizados tonotópicamente (A, AI, P y VP) en bandas paralelas, de forma que los agudos se localizan en la región anterior y los graves en la posterior. La fisiología cortical es muy compleja y existe una clara distribución de funciones. La AI está organizada en columnas de activación y supresión, cada una de las cuales recibe estímulos de carácter binaural.

La morfología y la fisiología de la AII son más confusas. Esta región carece de organización tonotópica, y sus neuronas responden a una amplia banda de frecuencias.

Vías y centros secundarios

Los núcleos cocleares ventrales proyectan también sobre el complejo reticular ascendente, el tálamo y la corteza sensorial. La función de ésta vía no-específica es seleccionar la información prioritaria mediante la integración de la información auditiva con el resto de los sistemas sensoriales, con los centros de alerta y del comportamiento e, indirectamente, con el hipotálamo.

Vías auditivas descendentes

Las vías auditivas descendentes envían información desde la corteza hasta el receptor periférico, pero haciendo escala en diversos núcleos (Fig. 13.14). La corteza proyecta sobre el cuerpo geniculado medial y el colículo inferior, como en la vía ascendente. Las neuronas del colículo inferior proyectan, bilateralmente, a los núcleos periolivares del complejo olivar superior, en torno al origen del sistema eferente medial, y a los núcleos cocleares.

BIBLIOGRAFÍA

Altschuler RA, Hoffman DW, Bobbin RP. *Neurobiology of Hearing: The Cochlea*. New York, Raven Press, 1986.

Aran JM, Dancer A, Dolmazon JM, Pujol R, Tran-Ba-Huy P. *Physiologie de la Cochlée*. Paris, Editions EMI et INSERM, 1988.

Canalis RF, Lambert PR. The Ear. *Comprehensive Otology*. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2000.

Durrant JD, Lovrinic JH. *Bases of Hearing Science*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984.

Edelman GM, Gall WE, Cowan WM. *Auditory function. Neurobiological Bases of Hearing*. Wiley Interscience, 1988.

Eybalin M. Neurotransmitters and neuromodulators of the mammalian cochlea. *Physiol Revs* 1993; 73/2:309-373.

Gil-Carcedo LM. *Otología*. Madrid, Menarini, 1995.

Gil-Loyzaga P. Histochemistry of glycoconjugates of the auditory receptor. Physiological implications. En: *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*. Sttutgart, Gustav Fischer Verlag, 1997.

Gil-Loyzaga P. Inervación de la cóclea y los núcleos cocleares. *An Real Acad Med Cir* 1997; 114:1063-1089.

Gil-Loyzaga P. Inervación serotoninérgica del receptor auditivo. *An Real Acad Med Cir* 2000; 117:303-311.

Gil-Loyzaga P. Estructura y función de la corteza auditiva. Bases de la vía auditiva ascendente. En: Perelló E, Salesa E. Barcelona (ed.). *Tratado de Audiología*. Masson, 2004; cap. 2 (en prensa.)

Gil-Loyzaga P, Poch Broto J. El oído interno: Anatomía e Histología de la Cóclea. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina J, Ortega P, Trinidad J. Madrid (ed.). *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. Proyectos Médicos, 1999; 2/I; 60:688-697.

Gil-Loyzaga P, Poch Broto J. Fisiología del Sistema Auditivo Periférico. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina J, Ortega P, Trinidad J. Edit. Madrid (ed.). *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. Proyectos Médicos, 1999; 2/I; 66:762-774.

Glesson M. *Scott-Brown's Otolaryngology. Basic Sciences*. London, Butterworth Heinemann, 1997.

Guerrier Y, Uziel A. *Physiologie Neuro-sensorielle en Oto-Rhino-Laryngologie*. Paris, Masson, 1985.

Irvine DRF. *The Auditory Brainstem. Progress in Sensory Physiology*. Berlín, Springer-Verlag, 1986.

Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc America* 1978; 64:1386-1391.

Klinke R, Hartmann R. *Hearing. Physiological Bases and Psychophysics*. Berlín, Springer-Verlag, 1983.

Lorente de No R. *The Primary Acoustic Nuclei*. New York, Raven Press, 1982.

Pickles JO. *An introduction to the Physiology of Hearing*. London, Academic Press, 1988.

Poch Broto J, Gil-Loyzaga P. Fisiología Cóclear. En: Vallejo Valdezate LA. (ed.). *Hipoacusia Neurosensorial*. Madrid, Masson, 2003;1-10.

Pujol R. Anatomie et physiologie de la cochlée. *Archiv Internat Physiol Bioch* 1989; 97:51-78.

Pujol R *et al*. Correlation between the leght of outer hair cells and the frequency coding of the cochlea. En: Cazals Y, Demany L, Horner KC. *Auditory Physiology and Perception*. Oxford (ed.). Pergamon Press, 1992; 45-52.

Capítulo 14

Sistema vestibular

Miguel Escudero González y José María Delgado García

- Introducción
- Anatomía funcional del aparato vestibular
- Organización funcional de las vías vestibulares
- Actividad eléctrica de las neuronas vestibulares
- Reflejos de origen vestibular
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Una de las características funcionales que mejor define a los animales es su capacidad para moverse, cambiar su posición en relación con su entorno inanimado. Condición indispensable para la ejecución de un movimiento ordenado es el conocimiento continuo de la situación postural del individuo respecto al espacio que le rodea, así como de cada uno de sus miembros entre sí. Mientras que la posición del individuo en el espacio se determina mediante la actividad del aparato vestibular, las relaciones de posición de las distintas partes del organismo se determinan por medio de los propioceptores, analizados en otro capítulo de esta obra. El aparato vestibular se encuentra inmerso en las estructuras óseas que rodean el cerebro, por lo que informa principalmente de la posición de la cabeza con relación a la fuerza continua de la gravedad. Además, el aparato vestibular, como veremos, informa también de los desplazamientos lineales y angulares de la cabeza que se producen cuando el individuo se desplaza por su medio externo.

Los reflejos oculares, del cuello y de las extremidades que se activan cuando cambiamos de posición la cabeza en el espacio se realizan normalmente de modo inconsciente. En este sentido, la percepción vestibular es muy distinta de las percepciones que sentimos procedentes de los sentidos clásicos (vista, oído, tacto, gusto y olfato), que suelen alcanzar el nivel consciente con mayor facilidad, sobre todo en el caso de proceder de una respuesta motora. Sin embargo, el umbral para la percepción del movimiento por el aparato vestibular en el hombre es muy bajo, ya que somos capaces de percibir una aceleración de 0.1 grados/s^2, esto es, el equivalente al giro de una silla que tarde unos 90 s en realizar una vuelta completa.

En este capítulo se expone la anatomía funcional del aparato vestibular, el mecanismo de activación de los receptores vestibulares, las vías vestibulares, y los principales reflejos para los ojos, la cabeza, el tronco y las extremidades que se generan por la activación de este sistema sensorial.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL APARATO VESTIBULAR

Aspectos generales

El aparato vestibular está presente en todos los grupos de vertebrados y desde el punto de vista morfofuncional puede dividirse en dos órganos principales: los *órganos otolíticos* y los *conductos semicirculares*. Los primeros, constituidos por el *sáculo* y el *utrículo*, tienen como función el mantenimiento de la posición de la cabeza y del cuerpo en el espacio. Los órganos otolíticos se activan principalmente por la dirección y magnitud de la aceleración lineal de la cabeza, incluyendo la producida por la fuerza de la gravedad. Los segundos están formados, en la mayoría de los vertebrados, por tres conductos, más o menos circulares, que se disponen en una formación casi ortogonal entre sí. Estos conductos detectan la aceleración angular del movimiento producido por la rotación de la cabeza en cualquier plano del espacio.

El aparato vestibular es una estructura par que se localiza en el oído interno, y constituye un *laberinto óseo* excavado en el hueso temporal (Fig. 14.1 *A*). Este laberinto está formado por los *conductos semicirculares*, que se cierran sobre un cuerpo central que contiene al sáculo y al utrículo, y que se continúa con la cóclea. El laberinto óseo está revestido en su interior por un epitelio denominado laberinto membranoso. El sistema de conductos contiene la *endolinfa*, la cual baña las distintas estructuras sensoriales o receptoras (Fig. 14.1 *B*).

El laberinto membranoso no está en contacto directo con el hueso temporal, de forma que existe entre ellos otra matriz líquida que se denomina *perilinfa*. La endolinfa y la perilinfa muestran composiciones electrolíticas muy diferentes (véase Cap. 13); la primera es de composición muy similar a la que presenta el citoplasma neuronal, con una alta concentración de K^+ y baja de Na^+, mientras que la segunda presenta concentraciones iónicas similares a las del líquido cefalorraquídeo. El ion Cl^- está presente en ambos líquidos a elevada concentración. El epitelio que

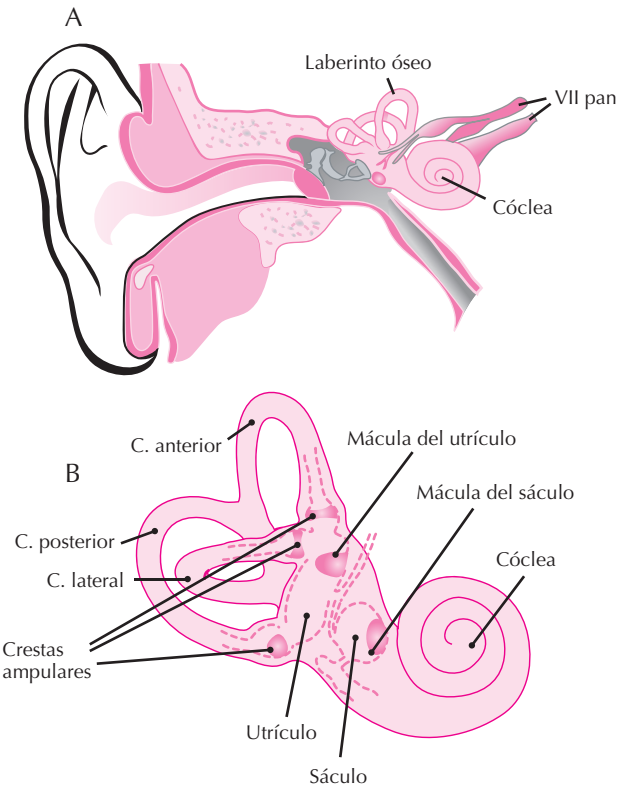


Figura 14.1. Localización anatómica del aparato vestibular. Representación esquemática del oído interno y del laberinto óseo. B. Esquema ampliado del laberinto óseo que muestra la situación de las crestas ampulares y otolíticas (zonas rayadas) en el laberinto membranoso (líneas discontinuas).

constituye el laberinto membranoso separa, por tanto, dos líquidos diferentes. Además, el epitelio presenta *células ciliadas* en contacto con ambos líquidos: la superficie apical de dichas células está inmersa en la endolinfa, mientras que su porción basal o de soporte lo está en la perilinfa, hacia la parte exterior del órgano. Estos dos compartimientos cumplen, como se verá más adelante, una importante función en la transducción mecanoquímica que tiene lugar en la célula ciliada receptora.

Conductos semicirculares

Los tres conductos semicirculares presentes en el aparato vestibular (*anterior*, *posterior* y *lateral*) están orientados en las tres direcciones del espacio. Los conductos laterales están inclinados unos 30 grados hacia arriba en dirección anterior con respecto al plano de la mirada. Los conductos anterior y posterior permanecen casi verticales, formando un ángulo de casi 45 grados en relación al plano sagital de la cabeza (Fig. 14.1 *B*). Cada conducto semicircular se origina y termina en el utrículo. En realidad, en el utrículo existen cinco orificios en vez de seis, ya que los conductos anterior y posterior se fusionan en uno de sus extremos antes de desembocar en el mismo. Cada conducto se ensancha en uno de sus extremos antes de entrar en el utrículo, constituyendo la *ampolla*. En la ampolla se localiza el neuroepitelio de los conductos semicirculares. El neuroepitelio, formado por células ciliadas mecanorreceptoras y de sostén, se sitúa sobre una masa de tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y fibras nerviosas que constituyen la *cresta ampular*. Esta última se sitúa sobre el suelo de la ampolla, con su eje mayor perpendicular al del conducto, ocupando todo el eje transversal de la misma.

Los cilios de las células mecanorreceptoras se extienden verticalmente hacia arriba a través de la *cúpula*. Esta última consiste en una masa gelatinosa de mucopolisacáridos y queratina, que une la cresta con el techo de la ampolla y que separa la endolinfa contenida en el conducto de la contenida en el utrículo (Fig. 14.2 *A*).

Hay que señalar que la gravedad específica de la cúpula y de la endolinfa es similar, por lo que la cresta no se desplaza en respuesta a la fuerza producida por la gravedad. Este hecho, unido a la forma circular de los conductos, hace que este sistema sensorial detecte preferentemente la aceleración angular de la cabeza, y no su velocidad y/o posición.

Utrículo y sáculo

El utrículo y el sáculo forman el órgano otolítico. La parte anterior del utrículo contiene el neuroepitelio, el cual, junto con el tejido de sostén, forma una placa más o menos plana que se denomina mácula del utrículo. El plano de la mácula es horizontal cuando la cabeza se mantiene erguida (Fig. 14.2 *C*). La mácula del sáculo tiene forma sigmoidal y su plano preferente es perpendicular al de la mácula del utrículo (Fig. 14.2 *D*). Al igual que ocurre con las crestas ampulares de los conductos semicirculares, las máculas del sáculo y del utrículo consisten en un neuroepitelio formado por células ciliadas mecanorreceptoras y células de sostén.

Los cilios de las células mecanorreceptoras también están inmersos en una matriz gelatinosa de naturaleza mucopolisacárida que, a diferencia de la de la cúpula, contiene cristales de calcita cuya gravedad específica es casi tres veces la de la cúpula (Fig. 14.2 *B*). Esta matriz calcárea, denominada estatoconio, está sometida a las fuerzas tangenciales producidas por la gravedad, en el caso del sáculo, y a las aceleraciones lineales, en el caso del utrículo. Esta diferencia en el estímulo adecuado para sáculo y utrículo se entiende que es de modo preferente, pero no exclusivo.

La disposición relativa de las células ciliadas en estos dos órganos permite detectar aceleraciones lineales en cualquier dirección del espacio (Fig. 14.2 *C* y *D*). La *estriola* es el límite morfológico y funcional de la detección de aceleración en uno u otro sentido, ya que la orientación de los cilios de las células mecanorreceptoras cambia en los límites de la misma (Fig. 14.2 *B*).

Neuroepitelio del aparato vestibular

El neuroepitelio del aparato vestibular consta de dos tipos de células mecanorreceptoras ciliadas (Fig. 14.2 *B*). Las células de tipo I poseen un soma en forma de botella y su núcleo se localiza en su porción basal. Las células de tipo II son cilíndricas, con el núcleo en posición medial. Estos dos tipos de células se diferencian también en el modo en que son inervadas por las neuronas vestibulares de primer orden. Los axones periféricos de estas neuronas, cuyos somas se localizan en el ganglio vestibular (ganglio de Scarpa), pierden su envoltura mielínica antes de penetrar la base del neuroepitelio e inervan a las células de tipo I envolviéndolas por su base con un terminal caliciforme, y a las de tipo II con terminales esféricos pequeños. También se observan terminales esféricos sobre las células receptoras tipo I, pero se cree que, en este caso, corresponden a terminales eferentes que provienen de los núcleos vestibulares y que controlan la sensibilidad de dichos mecanorreceptores. Cada fibra aferente puede inervar a una o varias células sensoriales, tanto de tipo I como de tipo II.

La superficie apical de ambos tipos celulares presenta un penacho de estereocilios (50-100) y un solo quinocilio. Los estereocilios están ordenados regularmente por su tamaño, siendo menores los más alejados del quinocilio y progresivamente mayores a medida que se acercan a éste. Los estereocilios de cada célula sensorial se distribuyen hexagonalmente sobre la superficie, mientras que el quinocilio ocupa un vértice de dicha estructura. El quinocilio presenta una estructura molecular semejante a la de los cilios verdaderos, con un sistema de microtúbulos formado por nueve pares periféricos y un par central en la zona que sobresale de la célula, y nueve tripletes periféricos en la zona de anclaje. La estructura molecular de los

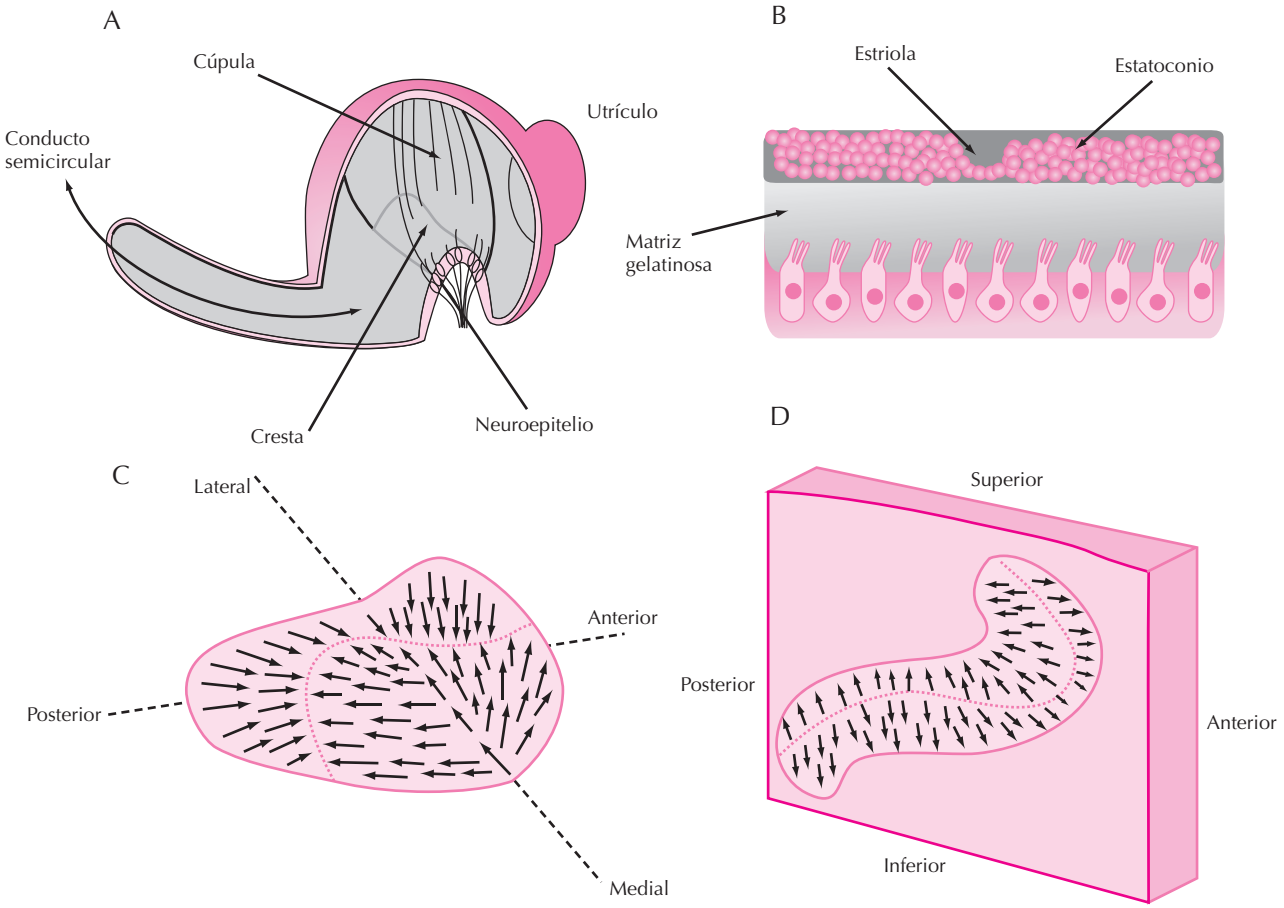


Figura 14.2. Estructura interna de la ampolla de los conductos semicirculares *(A)* y de la mácula otolítica *(B)*. Obsérvese en ambos casos la disposición de las células ciliadas, con los penachos filiares embebidos en la matriz gelatinosa que constituye la cúpula, en el caso de la ampolla, y el sostén del estatoconio, en el caso de las máculas del sáculo y del utrículo. *C* y *D* muestran los planos de orientación de las máculas del sáculo y del utrículo, respectivamente. Las flechas representan las direcciones de activación de las células ciliadas en ambos neuroepitelios. La línea discontinua corresponde a la estriola, o línea imaginaria que separa las orientaciones respectivas de las células ciliadas.

estereocilios es mucho más simple y homogénea, ya que éstos están constituidos por filamentos de actina. Los estereocilios presentan en su base un notable estrechamiento que contribuye a disminuir su resistencia mecánica a la inclinación. Los extremos de los estereocilios están unidos unos a otros a través de puentes de proteínas que parecen intervenir en el mecanismo de transducción (Fig. 14.3).

Mecanismo de transducción

Las neuronas vestibulares primarias presentan una descarga tónica que aumenta cuando los estereocilios se desplazan en dirección al quinocilio, y que disminuye cuando el movimiento es en dirección opuesta. Esta respuesta se debe a los mecanismos moleculares que ocurren en la célula receptora ciliada. Aunque el mecanismo exacto de la transducción no se conoce totalmente, se puede ofrecer una explicación razonable del proceso fisiológico que va desde la deformación mecánica de la célula receptora hasta la producción de potenciales de acción en la rama distal de la neurona vestibular primaria.

La célula ciliada separa la endolinfa, en contacto con su cara apical, de la perilinfa, que baña su extremo basal. La diferente composición química de ambos líquidos hace que la célula ciliada encuentre en el exterior de su membrana apical una concentración alta de iones K^+ y baja de iones Na^+; lo opuesto ocurre en su membrana basal, la cual se encuentra bañada por un líquido con abundante Na^+ y escaso K^+. Aunque el potencial de reposo se consigue mediante el equilibrio de las conductancias entre ambos polos celulares, cuando la célula está en reposo la permeabilidad de la membrana basal es superior a la de la membrana apical, por lo que la célula presenta un potencial de -60 mV.

El desplazamiento de los estereocilios en la dirección del quinocilio provoca un estiramiento de los puentes de proteína que unen los extremos de los cilios (Fig. 14.3). La

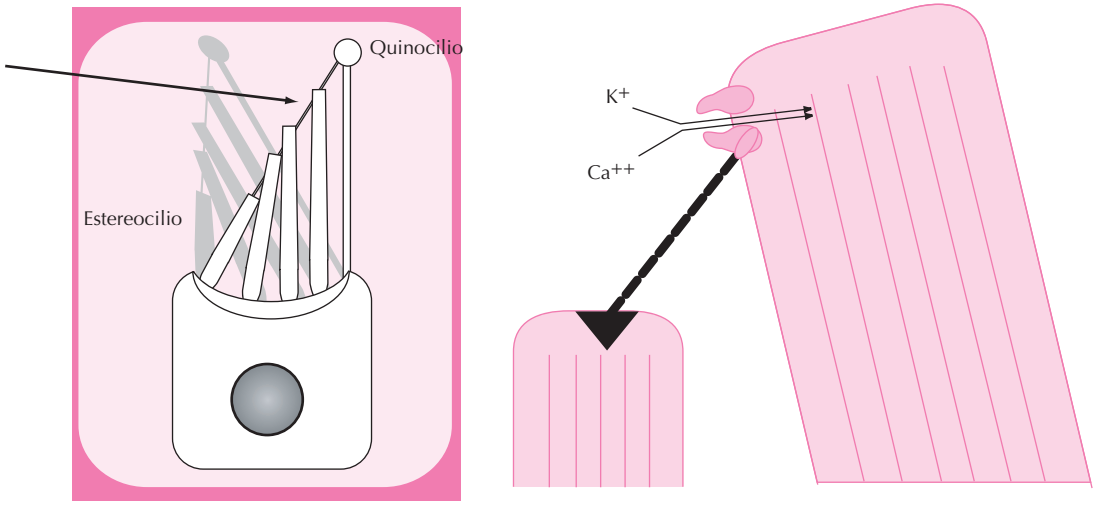


Figura 14.3. *A.* Representación esquemática de una deflexión positiva de los estereocilios de una célula ciliada. Nótese el estiramiento de los puentes de proteína que unen los extremos de los cilios desde la posición de reposo hasta la activada. *B.* Esquema de la apertura de los canales iónicos de los extremos de los cilios como consecuencia del estiramiento de los puentes de proteína. La entrada de iones a través del canal no es selectiva.

velocidad de respuesta es tan alta (~ 10 μs) que implica que el estiramiento de los puentes provoca un cambio en los canales iónicos próximos. Estos canales no son selectivos y permiten el paso de K^+ y Ca^{2+}, de modo que la célula se despolariza (Fig. 14.4 *C*). A su vez, esta despolarización produce la apertura de canales de Ca^{2+} que, al igual que en la mayoría de las sinapsis, promueve la adhesión de las vesículas sinápticas a la membrana celular y la exocitosis de las mismas al espacio sináptico. Si el desplazamiento del penacho es en dirección de inactivación, se produce un acortamiento de los puentes de proteína y una disminución de la entrada de K^+. Esto lleva a una hiperpolarización celular y una disminución de la liberación de vesículas sinápticas, lo que disminuye la actividad de las fibras vestibulares aferentes.

Las células ciliadas también presentan un mecanismo de adaptación que actúa ajustando, de manera continua, la tensión de los puentes proteínicos de los extremos de los cilios. Así, la apertura de los canales iónicos causada por la deflexión positiva de los cilios va seguida de un cierre automático en 20-100 ms, y un cierre causado por una deflexión negativa es seguido por una reapertura. Se cree que este mecanismo está mediado por Ca^{2+}. Así, durante una deflexión positiva, la entrada de Ca^{2+} por el extremo de los estereocilios actuaría sobre un motor molecular que recuperaría la posición primaria de los cilios disminuyendo el nivel de estiramiento de los puentes de proteína y el cierre de los canales iónicos. Una deflexión negativa provocaría, por el contrario, un acortamiento de los puentes de proteína, un cierre de los canales iónicos y una disminución de la entrada de Ca^{2+} que haría trabajar el motor molecular en la dirección opuesta, recuperando el nivel de estiramiento de los puentes y el nivel de Ca^{2+} de entrada.

Propiedades mecánicas de las crestas ampulares

La estructura de un conducto semicircular se puede considerar idealmente como toroidal si se incluye como parte del conducto la porción correspondiente del utrículo en la que se abre (Fig. 14.4 *A*). Las células ciliadas de la cresta ampular de cada conducto están polarizadas en la misma dirección. De una parte, las células ciliadas del conducto semicircular lateral presentan los quinocilios orientados hacia el utrículo, mientras que las de los conductos verticales los presentan orientados en la dirección contraria.

Al girar la cabeza en el plano de uno de los conductos, el conducto gira con la cabeza, pero la endolinfa tiende a permanecer estacionaria debido a sus propiedades inerciales. Dado que la viscosidad de la endolinfa es muy baja, ésta tiende a permanecer inmóvil, a excepción de la que se encuentra en contacto íntimo con las paredes del conducto, que sí se desplaza con el mismo. Este movimiento relativo produce un abombamiento de la cúpula en dirección contraria a la del movimiento de la cabeza, modificando la inclinación de los penachos de cilios embebidos en la cúpula (Fig. 14.4 *A*).

Para entender la mecánica funcional de las células sensoriales de los conductos semicirculares es preciso tener en cuenta el conjunto de fuerzas que intervienen en el sistema formado por las interacciones entre la cúpula y la endolinfa del conducto, así como las propiedades físicas de cada uno de los componentes de dicho sistema. En primer lugar, hay que considerar el momento inercial de la cúpula, ya que ésta presenta una resistencia al desplazamiento que produce un retraso entre el comienzo del estímulo y su respuesta. En segundo lugar, hay que tener en cuenta la fuerza debida a la viscosidad de la endolinfa, ya

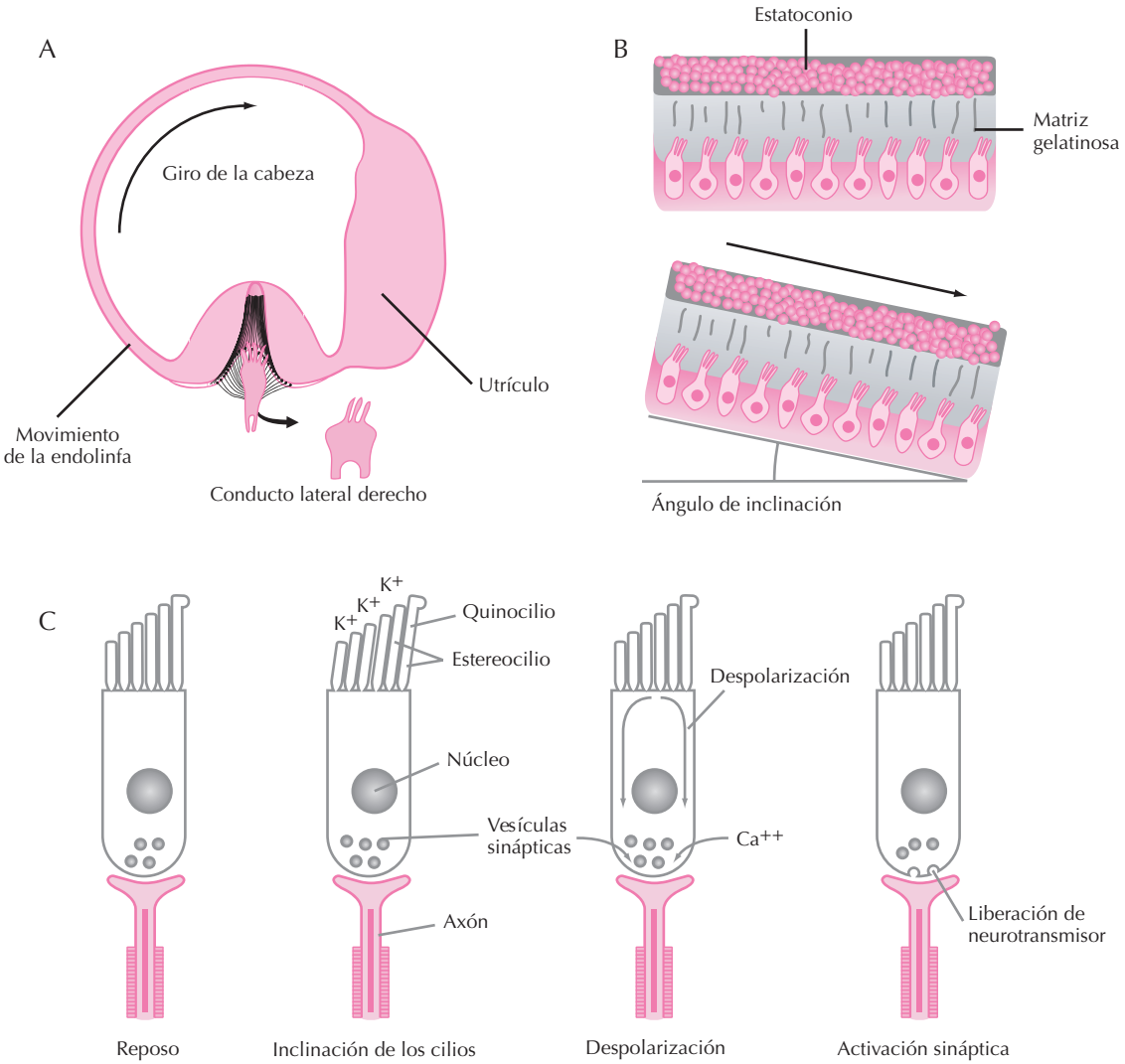


Figura 14.4. Activación del neuroepitelio vestibular. *A.* Esquema del conducto semicircular lateral junto con la porción del utrículo que le convierte en una estructura toroidal. Cuando el conducto rota en el sentido de las agujas del reloj, la endolinfa tiende a mantenerse estática y produce, como consecuencia, un abombamiento de la cúpula en la dirección del utrículo, así como la activación de las células ciliadas. *B.* Esquema de la activación de la mácula otolítica. La inclinación de la cabeza produce un desplazamiento relativo del estatoconio respecto del neuroepitelio, por lo que los cilios incluidos en la matriz gelatinosa en contacto con el estatoconio son desplazados, en este caso, en la dirección del quinocilio, produciendo la despolarización de las células ciliadas. *C.* Mecanismo hipotético de la transducción de la célula ciliada vestibular. La inclinación de los cilios en la dirección del quinocilio produce un estiramiento de los puentes de proteína (no ilustrados) y una entrada de potasio y calcio desde la endolinfa, que incrementa el potencial de membrana. Esto produce además un incremento en la entrada de calcio desde la perilinfa, que conlleva la exocitosis del neurotransmisor y la activación de las neuronas vestibulares primarias en contacto con la célula ciliada.

que ésta tiende a mover la endolinfa en la misma dirección que el giro de la cabeza. Esta fuerza es proporcional a la velocidad relativa del desplazamiento de la cúpula respecto a la del conducto. Por último, también hay que considerar la elasticidad de la cúpula, la cual tiende a restaurar la forma inicial de ésta, es decir, su forma de reposo.

El resultado matemático de calcular estas fuerzas, que se corresponde con el del desarrollo de un modelo pendular inercial, indica que, para un rango de frecuencia determinado, la aceleración angular de la cabeza es integrada, en sentido matemático, de modo que la señal nerviosa que sale de la célula ciliada es proporcional a la velocidad angular de la cabeza. Así mismo, de este cálculo resulta que la interacción entre la cúpula y la endolinfa produce una respuesta que depende de dos constantes de tiempo, una larga de alrededor de 20 s y otra corta de 2 a 5 ms, que determinan una respuesta en frecuencia de entre 0.01 y 30 hertzios para el hombre. Además, ambas constantes dependen de las dimensiones de los conductos semicirculares.

Propiedades mecánicas de las máculas otolíticas

Como ya se ha mencionado, el estatoconio de las máculas del sáculo y del utrículo posee una gravedad específica mayor que la de los elementos que lo sustentan. Esto hace que, cuando la cabeza se inclina o se somete a aceleración lineal, las estatoconias se deslicen paralelamente el plano del neuroepitelio, por lo que la matriz gelatinosa que hace de interfase se inclina respecto a la situación original. Esta inclinación es el estímulo específico para las células ciliadas del neuroepitelio (Fig. 14.4 *B*). La constante de tiempo de la interacción entre los otolitos y el neuroepitelio es de unos 10 ms, por lo que la frecuencia de respuesta puede alcanzar hasta los 400 hertzios en los mamíferos. Estos datos sugieren que se trata de un sistema de transducción sumamente rápido en respuesta a su estímulo específico. En situación fisiológica, los órganos otolíticos y los conductos semicirculares son estimulados conjuntamente durante cada desplazamiento de la cabeza. Esto determina la alta eficacia del sistema vestibular en la detección de cualquier tipo de movimiento.

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LAS VÍAS VESTIBULARES

La información sensorial generada en las distintas estructuras sensoriales que acabamos de ver se transmite, a través del nervio vestibular, hasta los núcleos vestibulares. Desde éstos, la información sobre la posición y el movimiento de la cabeza se distribuye por diversas estructuras cerebrales, alcanzando distintos niveles de integración de las funciones motoras. En primer lugar, existen arcos reflejos motores que compensan cada movimiento realizado por la cabeza. Estos arcos reflejos motores tienen la doble misión de mantener estable el campo visual y, al mismo tiempo, mantener el equilibrio postural. Otro objetivo es la generación, junto con las señales de origen visual y propioceptivo, de una representación interna de la posición del cuerpo en el espacio. Por último, las señales de origen vestibular participan en la regulación del tono muscular y en la preparación del siguiente movimiento.

El nervio vestibular

Las fibras aferentes vestibulares pasan por el meato auditivo interno hasta el ángulo pontocerebeloso, desde donde penetran lateralmente al bulbo, a nivel del puente. El ganglio vestibular se divide en dos porciones: la superior, donde se encuentran los somas de las aferencias que provienen de las crestas ampulares de los conductos semicirculares lateral y anterior, la mácula del utrículo, y la parte anterior del sáculo, y la inferior, que contiene los del conducto posterior y la porción posterior de la mácula del sáculo.

La inervación de las crestas ampulares presenta una distribución regionalizada. Si se divide la superficie del neuroepitelio en tres regiones concéntricas, se observa que las fibras primarias con terminales caliciformes se localizan casi exclusivamente en la zona más central de la cresta. Los axones que presentan terminales esféricos se distribuyen en la zona más periférica. Por último, las fibras que presentan ambos procesos se distribuyen sobre la zona intermedia. Esta distribución de la inervación presenta una estrecha correlación funcional con la actividad electrofisiológica de los distintos tipos de fibras, como se explica más adelante.

Los núcleos vestibulares

El complejo nuclear vestibular ocupa una gran porción del bulbo espinal, por debajo y lateralmente al suelo del cuarto ventrículo (Fig. 14.5). Está formado por cuatro núcleos mayores, a saber, el superior o de Bechterew, el lateral o de Deiters, el medial o principal y, por último, el inferior o descendente. También se han descrito otros núcleos menores, como el núcleo intersticial del nervio vestibular y los núcleos X, Y y Z.

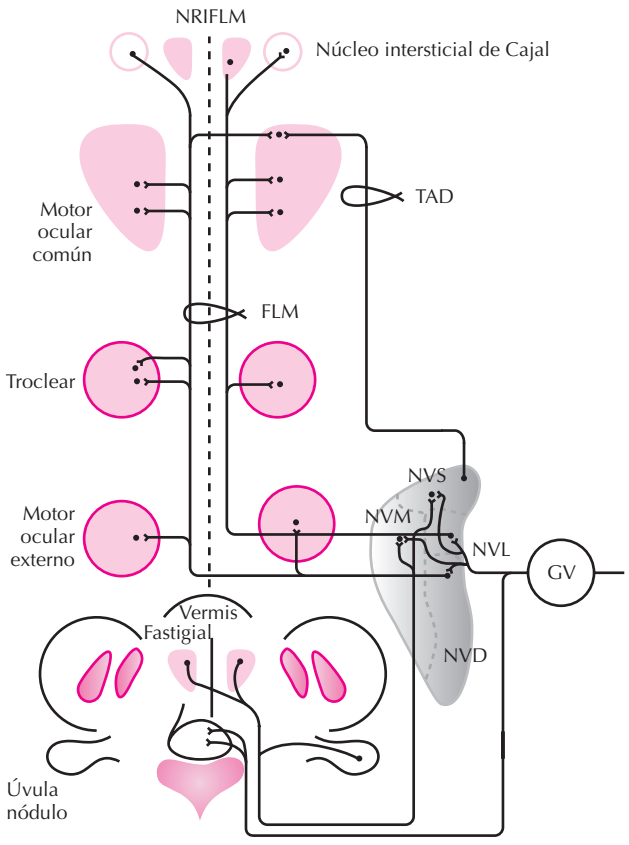


Figura 14.5. Resumen de las vías más importantes que intervienen en la generación de los reflejos vestibulooculares. Abreviaturas: FLM, fascículo longitudinal medial; GV, ganglio vestibular; NRIFLM, núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medial; NVD, núcleo vestibular descendente; NVL, núcleo vestibular lateral; NVM, núcleo vestibular medial; NVS, núcleo vestibular superior; TAD, tracto ascendente de Deiters.

El núcleo vestibular superior tiene forma triangular y se localiza en la región más rostral del complejo vestibular. Este núcleo recibe aferencias desde las crestas ampulares de los conductos semicirculares, y proyecta preferentemente sobre las motoneuronas del núcleo troclear homolateral y del motor ocular común homolateral y contralateral, interviniendo principalmente en la generación de los reflejos vestibulooculares en el plano vertical.

El núcleo vestibular lateral se subdivide anatómica y funcionalmente en dos porciones. Una porción dorsal, que recibe algunas colaterales desde las crestas ampulares, y otra porción ventral, cuyas aferencias principales provienen de las máculas del sáculo y del utrículo. La subdivisión dorsal constituye el tracto vestibuloespinal lateral, que termina sobre las interneuronas y motoneuronas que inervan los músculos extensores de las extremidades. Esta proyección contribuye al mantenimiento del tono de los músculos antigravitatorios La porción ventral del núcleo vestibular lateral proyecta fundamentalmente sobre el núcleo del motor ocular común. Esta subdivisión ventral, por tanto, interviene fundamentalmente en los reflejos vestibulooculares.

El núcleo vestibular medial es el mayor del complejo vestibular. Recibe aferencias desde la mácula del utrículo y del sáculo como colaterales de las fibras que entran en el núcleo lateral. Sus proyecciones de salida tienen lugar a través del fascículo longitudinal medial, y establecen sinapsis sobre las motoneuronas e interneuronas del núcleo del motor ocular externo homolateral y contralateral. Además, proyecta rostralmente sobre las motoneuronas de los núcleos del troclear y las del motor ocular común y, caudalmente, constituye el tracto vestibuloespinal medial, sobre los núcleos supraespinal y cervical central. De estas conexiones se deduce que este núcleo participa en los reflejos vestibulooculares, principalmente los horizontales, y en los reflejos posturales compensatorios.

El núcleo vestibular inferior recibe entradas periféricas desde el sáculo y el utrículo, y algunas radiaciones colaterales de las fibras primarias de las crestas ampulares. Aunque algunas de sus proyecciones terminan sobre motoneuronas extraoculares, no parece desempeñar un papel importante en los reflejos vestibulooculares. Sin embargo, parece que participa en las rutas vestibuloespinales y, de un modo especial, integra las entradas sensoriales periféricas con las señales centrales provenientes del cerebelo.

Entre los núcleos vestibulares menores cabe distinguir al grupo Y, que se localiza en el aspecto más caudal de la unión bulbocerebelosa. Este núcleo recibe entradas sensoriales directas desde la mácula del sáculo y proyecta sobre el núcleo del motor ocular común, y está relacionado con el control de la mirada en el plano vertical.

Una importante proyección que no ha sido comentada hasta ahora es la que existe entre ambos complejos vestibulares, la cual tiene lugar a través del sistema de fibras comisurales. Todos los núcleos vestibulares, a excepción de la subdivisión dorsal del lateral, proyectan y reciben aferencias inhibidoras cruzadas desde los núcleos contralaterales. Este sistema permite disminuir a nivel central la señal presente en las neuronas vestibulares de un lado durante la activación de sus homólogas del lado contrario. Dadas las posiciones simétricas y antagónicas de los receptores vestibulares, ya existe un sistema periférico mediante el cual la activación de un receptor de un lado supone la no activación del receptor homólogo del lado opuesto. En adición al sistema periférico, este sistema central de inhibición mutua desempeña un papel fundamental en la evitación de situaciones conflictivas en la integración de las distintas entradas sensoriales que confluyen sobre los núcleos vestibulares.

Conexiones con la corteza cerebelosa

Parte de casi todas las vías aferentes vestibulares primarias terminan homolateralmente en el nódulo y la úvula del cerebelo en forma de fibras musgosas. Sólo el núcleo dentado, entre los núcleos cerebelosos profundos, parece recibir terminales axónicos de las neuronas vestibulares de primer orden. Estas aferencias parecen provenir principalmente de las crestas ampulares, aunque también se han identificado algunas procedentes de las máculas otolíticas. Otra estructura cerebelosa que recibe aferencias desde los núcleos vestibulares y que resulta fundamental en las interacciones visuo-vestibulares es el flóculo. Las células de Purkinje de la corteza cerebelosa devuelven estas aferencias vestibulares proyectando principalmente sobre los núcleos vestibulares medial y descendente, y controlando, de modo inhibidor, la actividad de las neuronas vestibulares de segundo orden. Otra proyección de origen cerebeloso sobre los núcleos vestibulares es a través del núcleo fastigial. Este núcleo recibe aferentes que proceden de los núcleos vestibulares medial y descendente, y desde el flóculo, y envía eferencias sobre los núcleos vestibulares medial y lateral.

Conexiones con la corteza cerebral

Las áreas corticales relacionadas con el aparato vestibular varían en su localización anatómica con la escala filogenética. En los mamíferos más primitivos, el área cortical que recibe señales de origen vestibular se localiza en la región sensoriomotora correspondiente a la representación de las extremidades anteriores (área 3a de Brodmann), mientras que en los mamíferos superiores, incluido el hombre, suele localizarse en el lóbulo temporal, en la circunvolución temporal superior. Diversos estudios evolutivos sugieren que el área cortical vestibular tiende a emigrar desde las áreas somatosensoriales hacia la corteza parietal asociativa, pasando a estar menos asociada con señales auditivas y más con entradas de origen propioceptivo. La mayor parte de la proyección vestibular hacia la corteza, al menos trisináptica, parece tener lugar a través de la vía reticulotalámica, aunque algunas aferencias corticales de origen vestibular parecen proceder de los núcleos de la comisura posterior, intersticial de Cajal y de Darkschewitsch, en el mesencéfalo. En el tálamo, las neu-

ronas que responden a estimulación vestibular parecen estar representadas por una ruta de corta latencia en la porción lateral del núcleo ventral posterior y por otra de larga latencia, probablemente a través del cerebelo, en el núcleo ventral lateral.

ACTIVIDAD ELÉCTRICA DE LAS NEURONAS VESTIBULARES

La principal característica que define el comportamiento electrofisiológico de las neuronas vestibulares, tanto primarias como secundarias, es la descarga tónica mantenida que presentan durante la ausencia de movimiento. Esto permite modular sus respuestas tanto en el sentido de activación, incrementando su frecuencia de descarga, como de inactivación, disminuyendo ésta, durante los movimientos del aparato vestibular generados por la cabeza

Actividad de las neuronas vestibulares de primer orden

Las fibras aferentes primarias que presentan terminales caliciformes muestran una frecuencia de descarga de potenciales de acción irregular, fásica y de bajo nivel de modulación respecto de las que terminan en botones esféricos, que tienen una actividad regular, tónica y de alta modulabilidad vestibular. La modulación de la respuesta hace referencia a la comparación entre la señal que se usa como entrada vestibular y la frecuencia de descarga inducida, como consecuencia, en la neurona. Sin embargo, parece existir un ajuste diferencial entre ambos tipos de terminales, para codificar la velocidad del estimulo. Así, mientras las fibras primarias caliciformes se activan por un amplio rango de velocidades, las de terminales esféricos parecen modularse para rangos de velocidad más estrechos y ajustados a los valores fisiológicos.

Actividad de las neuronas vestibulares de segundo orden

Cada neurona vestibular secundaria recibe aferencias de distintas fibras primarias, así como de otras neuronas del sistema nervioso central, ya sea del propio complejo vestibular, homolateral o contralateral, como de estructuras relacionadas (cerebelo, formación reticular, médula espinal, etc.). Hasta el momento presente se han caracterizado hasta tres tipos principales de neuronas vestibulares de segundo orden:

1) Neuronas con respuesta vestibular exclusiva, regulares o irregulares, similares a las que presentan las neuronas vestibulares de primer orden.
2) Neuronas con respuesta vestibular que hacen pausas durante los movimientos oculares rápidos, independientemente del plano y dirección de éstos.
3) Neuronas con señal de posición y/o velocidad ocular. Estas neuronas muestran un gradiente en la codificación de ambos parámetros, desde las que presentan casi exclusivamente una modulación relacionada con la posición ocular, hasta las que la presentan en relación con la velocidad del ojo, pasando por otras con señales intermedias.

REFLEJOS DE ORIGEN VESTIBULAR

Los reflejos de origen vestibular constan de una vía directa y de otra u otras vías indirectas. La vía directa está formada por un circuito reflejo compuesto de tres tipos neuronales: neuronas primarias vestibulares, neuronas secundarias vestibulares y motoneuronas efectoras del movimiento. Las vías indirectas son mucho más inespecíficas y abarcan estructuras cerebrales muy numerosas antes de alcanzar la salida motora.

Reflejos vestibulooculares

Estos reflejos corresponden a los movimientos oculares compensatorios que se producen como consecuencia de la estimulación de los órganos vestibulares. La función de estos reflejos consiste en el mantenimiento de la posición de los ojos en el espacio y de manera independiente, en la medida de lo posible, de la posición de la cabeza. Por ejemplo, el giro de la cabeza hacia la izquierda en el plano horizontal produce un desplazamiento a la misma velocidad de los ojos hacia la derecha. Si el desplazamiento es mayor que el ángulo de movimiento del ojo en la órbita, se induce un movimiento rápido de recentramiento del ojo, en la misma dirección de la cabeza, para continuar nuevamente con el desplazamiento compensatorio inicial a la misma velocidad. De esta manera, los reflejos vestibulooculares permiten el mantenimiento de la mirada y hacen posible, por tanto, la visión durante los movimientos de la cabeza (Fig. 14.6).

Estos reflejos pueden ser divididos en dos amplios grupos, los reflejos cristooculares y los maculooculares, dependiendo de si la estimulación atañe principalmente a los conductos semicirculares o a los órganos otolíticos, respectivamente. En la Figura 14.5 se representan las relaciones más importantes entre los núcleos vestibulares y los núcleos motores extraoculares, así como otras vías nerviosas que incluyen a los núcleos premotores de éstos y a los centros cerebelosos relacionados con la función vestibular.

Reflejos vestibulocervicales

Estos reflejos se suman a los reflejos vestibulooculares para el mantenimiento de la estabilidad de la mirada durante los movimientos corporales o durante la inclinación mantenida del cuerpo. Específicamente, los reflejos cristooculares y cristocervicales actúan simultáneamente para estabilizar la visión respecto al eje de giro de la cabe-

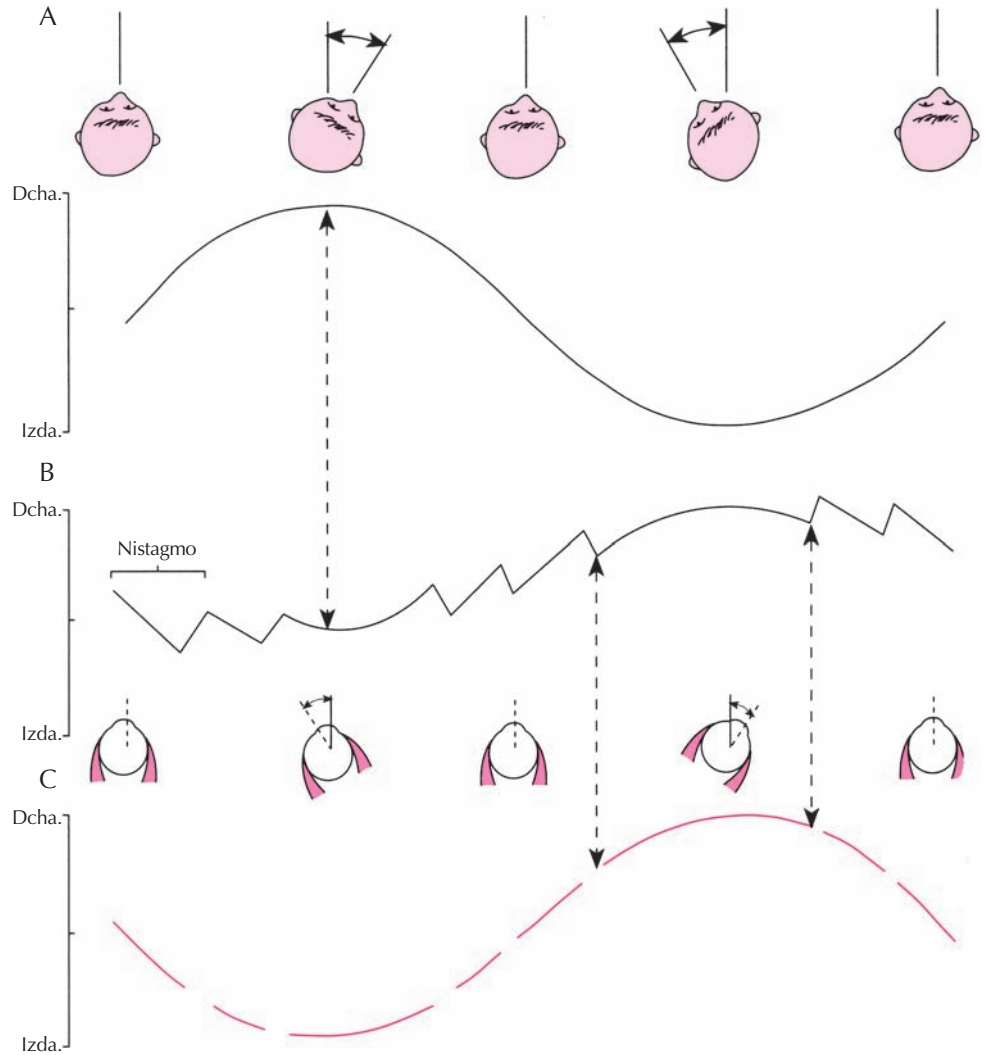


Figura 14.6. Reflejo vestibuloocular. En *A* se muestran las sucesivas posiciones de la cabeza durante una rotación sinusoidal. En *B* se muestra la posición del ojo durante dicha rotación. Obsérvese la sucesión de movimiento lento compensatorio, es decir, en dirección opuesta al de la cabeza, y de movimiento rápido no compensatorio. El conjunto de ambos se denomina nistagmo. En *C* se muestra la trayectoria que seguiría el ojo de no existir el componente rápido. Obsérvense las relaciones entre la posición angular de la cabeza (en *A*) y el ojo (en *C*).

za. Por su parte, los reflejos maculooculares y maculocervicales producen la compensación del ángulo de inclinación de la cabeza respecto de la gravedad.

Hay que señalar, no obstante, que sobre todo los reflejos vestibulocervicales son los encargados de mantener la cabeza estacionaria en lo que se podría denominar un «espacio inercial». Así, cuando se gira la cabeza hacia un lado, una señal activadora llega a los músculos antagonistas de los productores del giro, para que la cabeza permanezca estable al final del movimiento. Al mismo tiempo, y en un circuito cerrado de retroalimentación, la señal generada por el estiramiento muscular de estos mismos músculos produce una inhibición sobre el núcleo vestibular activado por el giro de la cabeza, lo que produce la vuelta al nivel de reposo después del movimiento, dejando los núcleos vestibulares en su estado inicial para la percepción del siguiente movimiento, al tiempo que se genera una copia interna de la posición inicial y final de la cabeza.

En general, los reflejos posturales cervicales y espinales que tienen su origen en el aparato vestibular tienden a mantener la postura normal (para cada especie) de la cabeza en el espacio. Por ejemplo, la caída hacia adelante produce una extensión de las extremidades anteriores, una flexión de las posteriores y una contracción de la musculatura extensora del cuello. De modo opuesto, los reflejos posturales que se originan en los propioceptores de los músculos del cuello y en los receptores articulares cervicales funcionan en el sentido de aliviar la distorsión del cuello con relación al eje que

representa la columna vertebral. Por ejemplo, en ausencia de receptores vestibulares, la ventroflexión de la cabeza produce la activación de los músculos extensores del cuello, acompañada de una flexión de las extremidades anteriores y de una extensión de las posteriores.

Reflejos vestibuloespinales

Los reflejos vestibuloespinales son mediados por el tracto vestibuloespinal lateral, el cual establece conexiones monosinápticas y polisinápticas con las motoneuronas α y γ espinales.

Su misión es compensar los movimientos corporales y mantener la cabeza estacionaria en el espacio. Así, por ejemplo, cuando se sitúa a un animal sobre una plataforma que se inclina respecto de la horizontal, el sistema vestibular produce una activación de la musculatura extensora de las extremidades homolaterales a la inclinación y una inhibición, controlada y proporcionalmente inversa al estiramiento, de las extremidades contralaterales; el resultado final es el mantenimiento de la horizontalidad de la cabeza y del tronco.

La realización correcta de estos reflejos requiere información propioceptiva aferente a los núcleos vestibulares. Aferencias propioceptivas desde los receptores musculares de estiramiento, los órganos tendinosos de Golgi y otros propioceptores articulares alcanzan los núcleos vestibulares mediante la ruta directa espinovestibular y mediante la ruta indirecta propioceptiva a través del cerebelo. En la Figura 14.7 se representan las relaciones más importantes entre los núcleos vestibulares, el cerebelo y la médula espinal que intervienen en la producción de los reflejos vestibuloespinales.

En su conjunto, el control y la regulación de los sistemas motores se realiza con ayuda de complejos y múltiples niveles de detección, procesamiento e integración,

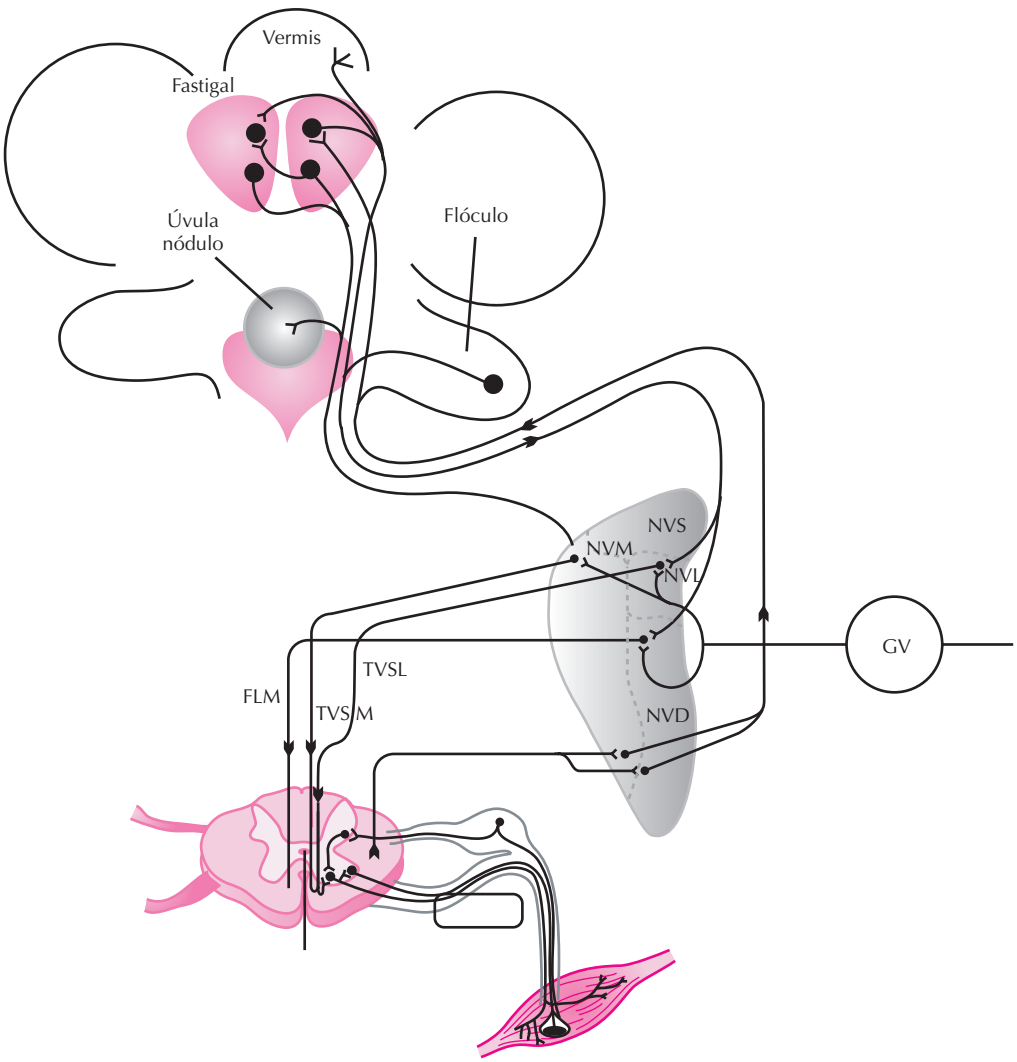


Figura 14.7. Resumen de las vías más importantes que intervienen en los reflejos vestibuloespinales. Abreviaturas: FLM, fascículo longitudinal medial; GV, ganglio vestibular; NVD, núcleo vestibular descendente; NVL, núcleo vestibular lateral; NVM, núcleo vestibular medial; NVS, núcleo vestibular superior; TVSL, tracto vestibuloespinal lateral; TVSM, tracto vestibuloespinal medial.

que requieren obligatoriamente una coordinación perfecta de la información para la correcta organización del movimiento. Los propioceptores musculares, los receptores articulares y el sistema vestibular se orquestan armoniosamente con el fin de detectar los datos necesarios para producir los reflejos compensatorios más adecuados, así como para la generación del mapa tridimensional conceptual que constituye la representación mental de los sucesivos estados del cuerpo en el espacio.

BIBLIOGRAFÍA

Correia MJ, Guedry FE. The vestibular system: basic biophysical and physiological mechanisms. En: Masterton EB (ed.). *Handbook of Behavioral Neurobiology. 1. Sensory integration*. Nueva York, Plenum Press, 1978.

Delgado-García JM. Why move the eyes if we can move the head? *Brain Res Bull* 2000; 52: 475-482.

Escudero M, Delgado-García JM. Behavior of reticular, vestibular and prepositus neuron terminating in the abducens nucleus of the alert cat. *Exp Brain Res* 1988; 71: 218-222.

Goldberg JM, Fernández C. The vestibular system. En: *Handbook of Physiology* 1984; 3: 977-1022.

Holt RJ, Corey DP. Two mechanisms for transducer adaptation in vertebrate hair cells. *Proc Natl Acad Science* 2000; 97:11730-11735.

Precht W. Vestibular mechanisms. *Ann Rev Neurosci* 1979; 2: 265-289.

Robinson DA. The use of control systems analysis in the neurophysiology of eye movements. *Ann Rev Neurosci* 1981; 4:463:503.

Capítulo 15

Fisiología del olfato

Orlando A. Mora Novaro y José E. Sánchez Criado

- Introducción. quimiorreceptores
- Sustancias olientes u olores
- Sistemas olfatorios
- Receptores periféricos del sistema olfatorio
- Neurofisiología de la mucosa olfatoria
- Bulbo olfatorio
- Vías olfatorias
- El sistema vomeronasal
- Resumen
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN. QUIMIORRECEPTORES

Una de las sensaciones más placenteras y agradables que puede sentir el ser humano es la derivada del **sabor** de los alimentos. El sabor es el resultado de la acción de las características físico-químicas de los alimentos y bebidas sobre los sentidos del **gusto**, que se estudia en el Capítulo 16 de este libro, y del **olfato**, del que nos ocuparemos en las páginas siguientes. Para que la percepción del **sabor** sea la adecuada, es necesaria la aportación de otras modalidades sensoriales, como son la temperatura y el tacto, en cuyos receptores es especialmente rica la mucosa bucal. La percepción del sabor, por otra parte, es de vital importancia para la supervivencia: informa acerca de la consistencia y composición química de los alimentos, y pone en marcha las secreciones y la motilidad del tubo digestivo. La educación y las costumbres, que influyen en la preferencia innata por los alimentos, el apetito y la conducta, también determinan, en última instancia, la aceptación o rechazo a aquéllos. El gusto y el **olfato** son sentidos que nos informan acerca del "mundo exterior" (son **exteroceptores** en sentido clásico), pero su función conecta con información privilegiada del "mundo interior", sus necesidades y sus satisfacciones: hambre, saciedad, sed, reproducción y sexualidad.

Se llaman **quimiorreceptores** aquellos receptores nerviosos, centrales o periféricos, cuya función es detectar sustancias químicas, simples o compuestas, e informar a los centros de la composición y características de dichas sustancias. Las sustancias pueden estar disueltas en el medio interno (plasma, líquido intersticial...) y dar lugar, después de ser captadas por los receptores, a cambios vegetativos u hormonales tendentes a mantener la homeostasis (**quimiorreceptores interoceptores**), cuya respuesta es inconsciente. En ocasiones, las sustancias pueden formar parte del medio ambiente exterior y dar lugar, tras la estimulación de los receptores, a sensaciones conscientes (**quimiorreceptores exteroceptores**) de dolor (**quimiorreceptores cutáneos y de mucosas**), de **olor (quimiorreceptores olfatorios)** o de **gusto (quimiorreceptores gustativos)**. Los receptores olfatorios son capaces de detectar sustancias químicas en suspensión en el aire inspirado aun cuando las mismas se hayan añadido al aire a distancia del lugar donde se perciben, por lo que, a veces, también se dice del olfato que es un **telesentido**.

Necesidad de los quimiorreceptores. El estudio de la función de algunos sistemas orgánicos se suele introducir planteando la necesidad de la existencia de dicho sistema en función de la viabilidad del ser unicelular o pluricelular elemental o del mismo organismo pluricelular superior. Por ejemplo, está clara la necesidad de un sistema respiratorio o circulatorio en los organismos superiores, que aseguren la llegada de los nutrientes y el drenaje de los desechos hasta de la **última** célula. Asimismo, el organismo unicelular tiene que seleccionar e incorporar a su "medio interno" aquellas sustancias químicas indispensables para mantener su metabolismo, para lo que es necesaria una capacidad de discriminación que le permita incorporar lo adecuado, rechazar lo perjudicial y eliminar los productos de desecho. Es lo que podría considerarse como el concepto más primitivo de **quimiorrecepción** que, en definitiva, no sería más (ni menos) que una especie de "quimiodiscriminación". Dado que la coordinación de las distintas células de los diferentes sistemas funcionales de un organismo superior es indispensable para su supervivencia, se hace evidente la necesidad de sistemas de quimiocomunicación que aseguren el aporte químico adecuado. Como hemos señalado, los organismos superiores poseen mecanismos quimiorreceptores internos que aseguran a las distintas células una composición óptima de los líquidos extracelulares. Esto les permite el acceso a los nutrientes y al oxígeno, así como la eliminación del dióxido de carbono. Además, los quimiorreceptores hipotalámicos dirigen a los animales hacia actividades adecuadas para la ingestión de agua y alimentos, así como para la reproducción. Si se tiene en cuenta que la composición del "medio interno" depende de lo que se adquiere del "medio externo", la presencia de quimiorreceptores externos también es necesaria, ya que éstos permiten la "quimioselección" exteroceptiva. Así pues, es el **olfato** el quimiorreceptor que se ocupa de la selección química a distancia y próxima (a diferencia del gusto, que realiza la "quimioselección de contacto"), y cuyo estímulo induce el comportamiento relacionado con el **acto de oler**, clásicamente conocido como **olfacción**.

Funciones generales del olfato. El sentido del olfato realiza varias funciones. **Primera**, es fundamental para la percepción del sabor. **Segunda**, participa en la comunicación entre animales de la misma y diferentes especies, lo que nos permite la asociación de los olores con ciertas experiencias y facilita o impide interacciones sociales. **Tercera**, la capacidad de percepción de olores desagradables permite evitar la ingestión de alimentos en mal estado o sustancias potencialmente venenosas, así como detectar la presencia de contaminantes en el aire. **Cuarta**, dada la importancia que la quimiocomunicación olfatoria ha adquirido en los últimos años en relación a la conducta y la reproducción en mamíferos (incluido el ser humano), la importancia creciente del "síndrome olfatogenital" (síndrome de Maestre de San Juan o síndrome de Kallmann) en la práctica clínica, y los estudios que relacionan el olfato con entidades psiquiátricas en las que puede haber déficit olfatorios específicos (esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson), se justifica que en este volumen se aborde la fisiología del olfato con una extensión algo mayor a como se viene haciendo en los textos clásicos de Fisiología médica.

En la práctica clínica humana se describen numerosos trastornos del olfato. La disminución de la capacidad olfatoria se denomina **hiposmia**, mientras que la incapacidad para percibir olores recibe el nombre de **anosmia**, que en muchas ocasiones es **específica** para algún grupo de olores

primarios. Pueden verse casos de olores que se perciben incorrectamente **(parosmia)** o sensaciones olfatorias que tienen lugar en ausencia de estímulos olientes **(alucinaciones olfatorias)**. Todas ellas pueden aparecer durante afecciones banales, como la rinitis, o ser producto de traumatismos craneoencefálicos o de otras enfermedades.

SUSTANCIAS OLIENTES U OLORES

Los compuestos químicos que producen una sensación consciente de olor, acompañada o no de componentes emotivos, son las sustancias olientes u **olores**. La clasificación de los olores es muy difícil, puesto que el reconocimiento y clasificación de las cualidades de un olor es un proceso psicofísico y, por lo tanto, subjetivo. Platón propuso que los olores eran de dos tipos: **placenteros** y **displacenteros**, mientras que Linneo (1752) definió siete clases de olores y Zwaardemaker (1925) nueve, con numerosas subclases dentro de varias de ellas. Actualmente, la cualidad de un olor se obtiene mediante comparación directa con una serie de olores conocidos utilizados como modelo (método de referencia), o por una descripción semántica. Este último procedimiento es el preferido por los perfumeros y los catadores de vino, alimentos, café, té… (dicen de los olores que son parecidos a, o con olor a, almendras amargas, plátanos, uvas, manzanas, tierra, té, lilas..., hasta 61 tipos diferentes). Con el método de referencia se puede correlacionar el tamaño y la forma molecular con un olor determinado, buscando los compuestos cuyo olor es parecido al del modelo. La exquisita sensibilidad del sentido del olfato es capaz de percibir la presencia de 10^8 moléculas de un odorante en una habitación de dimensiones estándares y de discriminar entre más de 10 000 olores diferentes. No obstante, tal sensibilidad varía con los individuos y depende de sus condiciones fisiológicas y psicológicas. En general, los datos derivados de una encuesta realizada entre un millón y medio de personas muestran que las mujeres son más sensibles a los olores que los varones. En ambos sexos, la máxima sensibilidad se manifiesta durante la pubertad, y disminuye considerablemente a partir de los 70 años. Se puede establecer una correlación entre la percepción de ciertos olores y el estado endocrinológico del sujeto, lo que enlaza directamente con el concepto de feromonas (véase más adelante). Citemos como ejemplo que los estrógenos aumentan la sensibilidad a los olores almizclados, mientras que los andrógenos la disminuyen, y que la sensibilidad a ciertos olores varía con el ciclo menstrual.

Olores primarios. La olfacción comienza con la llegada de una serie de **moléculas olientes** u **olores** al epitelio olfatorio en un medio líquido, como es la fina capa de moco que cubre los cilios de las células sensoriales. A continuación, parte de esas moléculas son **adsorbidas** en dichas membranas para, después, ser de nuevo liberadas al medio. Durante el tiempo en que es adsorbido, el olor interactúa con el receptor molecular de la membrana de la célula sensorial, como se verá más adelante. La interacción olor-receptor puede dar lugar a dos respuestas eléctricas típicas de las células sensoriales: a) una serie de despolarizaciones sucesivas de intensidad similar, o b) una despolarización principal de gran intensidad seguida de otras secundarias de intensidad más baja. Las sustancias que generan este último tipo de respuesta se llaman **olores primarios**. Éstos pertenecen a grupos de sustancias cuyos miembros tienen olores característicos estrechamente relacionados, pero nunca idénticos. Esta propiedad se aprecia en la respuesta, ya que, si bien el componente principal es igual para todos los miembros del grupo, las respuestas secundarias son siempre distintas. Desde el punto de vista fisiológico, los olores primarios serían aquellos para los que se producen anosmias específicas.

Propiedades fisicoquímicas de las sustancias olientes. Para que una sustancia tenga actividad oliente debe reunir las siguientes propiedades: 1) ser tensioactiva; 2) tener una polaridad baja; 3) tener una presión de vapor elevada y 4) ser altamente lipofílica. Cuando una molécula reúne estas condiciones, la especificidad de su olor depende del tamaño y de la forma de la misma, ya que ambos determinan la capacidad de la sustancia olorosa para interactuar con un receptor de membrana de la neurona sensorial. Por ejemplo, el olor alcanforáceo lo poseen ciertas moléculas esféricas que se unen a un receptor en forma de cuenco, las sustancias que huelen a almizcle son compuestos en forma de disco, mientras que los olores florales están producidos por unas moléculas que tienen forma de disco con una cola flexible (como una cometa de papel), etc. Los olores primarios vienen definidos por las relaciones entre la forma y el tamaño de las moléculas (pequeños cambios en la estructura molecular pueden llevar a grandes variaciones en las propiedades cuantitativas y cualitativas de un olor). Los grupos funcionales de las moléculas son partes determinantes de la fuerza y el carácter de los olores, ya que tales grupos y su entorno participan en la interacción con el receptor. También son determinantes los grupos hidrófobos. Es posible determinar los grupos activos de una molécula oliente por modificaciones estructurales, lo que lleva a considerar la olfacción como el resultado de la interacción múltiple entre el estímulo y el sitio activo del receptor. Aunque los receptores tienen cierta especificidad, una misma molécula puede ocupar varios tipos de receptores parecidos, lo que determina la mezcla de olores.

SISTEMAS OLFATORIOS

En los mamíferos en general, incluidos algunos primates entre los que se encuentra el hombre, se describen al menos dos sistemas olfatorios que clásicamente se denominan **sistema olfatorio principal** y **sistema olfatorio accesorio** o **sistema vomeronasal**. Esta clasificación se basa en la apariencia de los receptores periféricos y de las estructuras del sistema nervioso central en las que hacen su prime-

ra sinapsis las vías aferentes primarias de cada sistema. Así, la vía aferente primaria del **sistema olfatorio principal** termina en bulbo olfatorio y la del sistema vomeronasal en el **bulbo olfatorio accesorio** o **bulbo vomeronasal** (Fig. 15.1). En cualquier caso, una aproximación a la verdad no es tan sencilla como pudiera parecer por lo anteriormente expuesto. Actualmente, se puede hablar de la existencia de un **sistema de órganos olfatorios** que comprendería las siguientes estructuras: En primer lugar, el **I par craneal o nervio olfatorio** y sus conexiones centrales (**sistema olfatorio principal**), cuya función se relaciona con la detección, el tratamiento central y la percepción de olores, y que será el que se estudiará detalladamente en este capítulo; segundo, el **sistema vomeronasal**, presente en todas las especies, excepto en las aves y los monos del Viejo Mundo, y cuya función se relaciona con las interacciones entre el medio ambiente y los sistemas de control neuroendocrinos y de la conducta sexual y alimentaria; tercero, el **sistema trigeminal**, que inerva toda la cavidad nasal. Este sistema es el receptor de la sensibilidad somática de las fosas nasales. Es responsable de la percepción de diversas sensaciones no olorosas evocadas por las sustancias olientes: prurito, escozor, hormigueo, frescor, ardor o pinchazos; cuarto, el **nervio terminal**, un sistema que inerva receptores olfatorios, trigeminales y vomeronasales. Su función es desconocida, aunque se supone que es un quimiorreceptor que, al igual que el sistema vomeronasal, está relacionado con la percepción de feromonas sexuales. Su origen embrionario está en la placoda olfatoria y su trayecto sirve de guía para la emigración de las neuronas hipotalámicas que secretan la hormona liberadora de hormona luteinizante y estimulante de los folículos (LHRH). Dichas neuronas se originan también el la placoda olfatoria y, durante el desarrollo embrionario, terminan alojándose en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, áreas que controlan la secreción hipofisaria de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante de los folículos (FSH) (ambas controlan el desarrollo y la función gonadal); quinto, el **órgano septal de Masera**, presente en algunos mamíferos, con aferencias que terminan en el bulbo olfatorio y cuyas proyecciones centrales son desconocidas, al igual que su papel funcional.

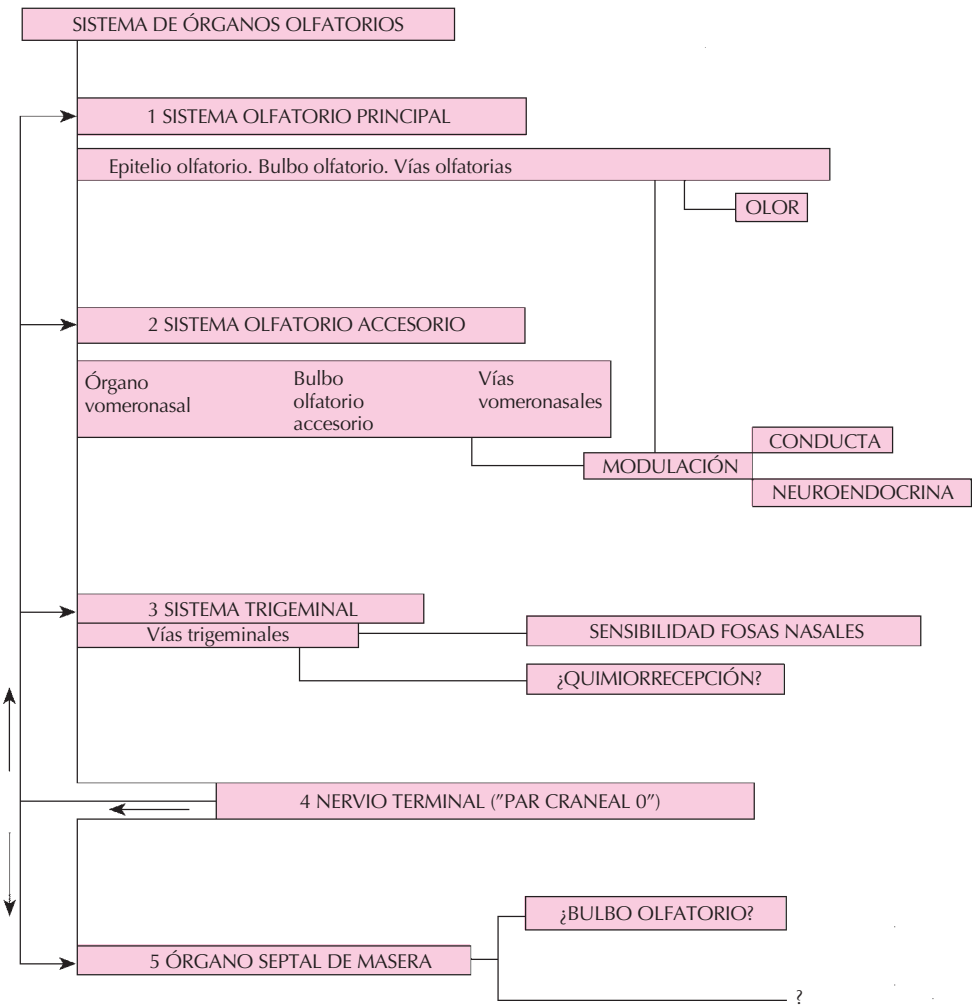


Figura 15.1. Esquema del sistema de órganos olfatorios, con alusión a sus funciones y conexiones mutuas.

De todos ellos, interesa especialmente el sistema olfatorio principal, el más desarrollado en los seres humanos, en los que se denomina simplemente **sistema olfatorio**. No obstante, actualmente no se puede descartar la presencia de funciones quimiorreceptoras en el sistema trigeminal humano, ni que el sistema olfatorio no posea funciones que en otras especies son atribuidas al sistema vomeronasal.

Sistema olfatorio. El sistema olfatorio consta de los siguientes elementos (Fig. 15.2): 1) los **receptores olfatorios**, que son neuronas sensoriales bipolares que se encuentran situadas en la mucosa de las fosas nasales, distribuidas irregularmente en su porción posterosuperior, donde pueden distinguirse gracias a su característico color amarillento. Los axones de estas neuronas forman el I par craneal o nervio olfatorio que, atravesando la lámina cribosa del hueso etmoides, terminan estableciendo sinapsis en la capa glomerular de 2) los **bulbos olfatorios**, cuya estructura fue descrita por primera vez por Ramón y Cajal (Fig. 15.6); 3) las **proyecciones olfatorias**, con sinapsis sucesivas en el **núcleo olfatorio anterior** y **tubérculo olfatorio**, para terminar en la **corteza prepiriforme**, así como en estructuras del sistema límbico como la **amígdala cerebral** y las **áreas hipotalámicas anterior, preóptica y lateral** y 4) las **eferencias al sistema olfatorio**, que controlan y modulan la actividad del mismo.

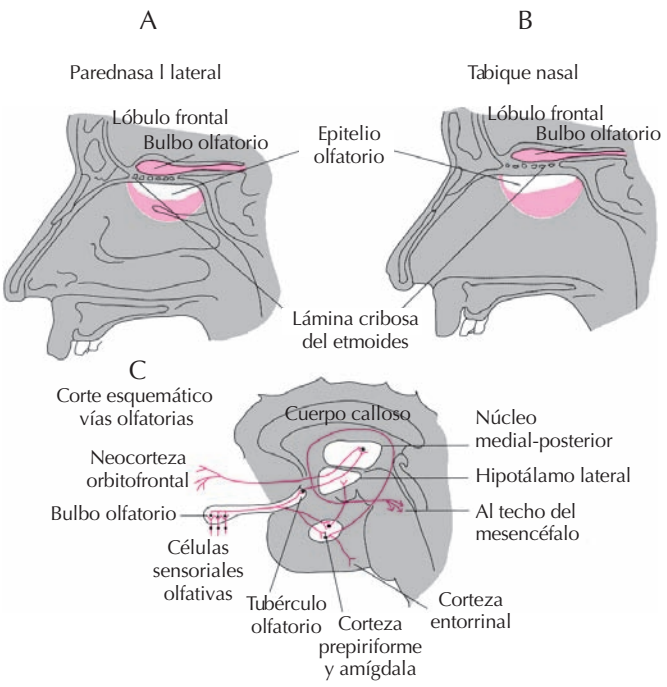


Figura 15.2. Cortes sagitales esquemáticos que muestran la situación y relaciones del epitelio olfatorio con el bulbo olfatorio, en la pared lateral de las fosas nasales (*A*), en el tabique nasal (*B*) y las vías olfatorias (*C*).

RECEPTORES PERIFÉRICOS DEL SISTEMA OLFATORIO

Los receptores olfatorios, como se mencionó anteriormente, son las neuronas sensoriales bipolares que se encuentran distribuidas en 4 a 7 cm^2 de la mucosa o epitelio olfatorio (en animales **macrosmáticos**, como el perro, la superficie del epitelio olfatorio puede ser de hasta 200 cm^2), en donde hay aproximadamente 50 millones de células receptoras. Embriológicamente, se origina del ectodermo a partir de la placoda olfatoria, separada de otras regiones del sistema nervioso.

Mucosa olfatoria. La mucosa olfatoria consiste en un epitelio en el que, histológicamente, se pueden distinguir **dos capas distintas**, separadas por una membrana basal (Fig. 15.3): 1) el **neuroepitelio propiamente dicho** y 2) la **lámina propia**. Esta última consiste en un tejido conectivo rico en vasos y glándulas (glándulas de Bowman), que representan la principal fuente de secreciones mucosas y serosas de la mucosa nasal. La **capa de moco** consiste en una solución acuosa de mucopolisacáridos, inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), proteínas antimicrobianas (lisozima y lactoferrina) y diversas enzimas. Además, el moco contiene diversas macromoléculas, algunas trasudadas del plasma y otras de síntesis local. Las funciones generales del moco están relacionadas con la inactivación de tóxicos, virus y bacterias inhalados y con el transporte y la modificación de diversos estímulos olfativos y feromonas. La secreción mucosa está regulada por el sistema nervioso vegetativo que afecta tanto a la secreción de las glándulas de Bowman y de las células de sostén, como a la sensibilidad de las mismas células sensoriales. Entre los componentes proteicos del moco se encuentran las **proteínas transportadoras olfatorias** (OBP, o*lfactory binding protein*). Éstas se sintetizan en la glándula nasal lateral y en las glándulas de Bowman, para difundir posteriormente a toda la mucosa nasal. Presentan afinidad micromolar por las sustancias olientes y representan el 1% de las proteínas solubles del moco. Son homodímeros compuestos de dos subunidades idénticas de 19 kD. Sus funciones son el transporte de olientes hidrofóbicos que deberán atravesar la capa hidrofílica de moco antes de contactar con los receptores de la membrana de los cilios olfatorios, la retirada de los olientes del medio y la protección de los receptores de la excesiva concentración de estímulos.

El neuroepitelio propiamente dicho es un epitelio cilíndrico pseudoestratificado que contiene tres tipos de células: células de sostén, células sensoriales receptoras y células basales (Fig. 15.3).

1. Células de sostén. Son células irregularmente cilíndricas y alargadas que atraviesan toda la anchura del epitelio, y terminan en microvellosidades en su porción luminal. Los núcleos se sitúan alineados cerca de la región apical del citoplasma. Parecen células gliales y se les atribuyen diversas funciones: contribuyen a la **secreción de**

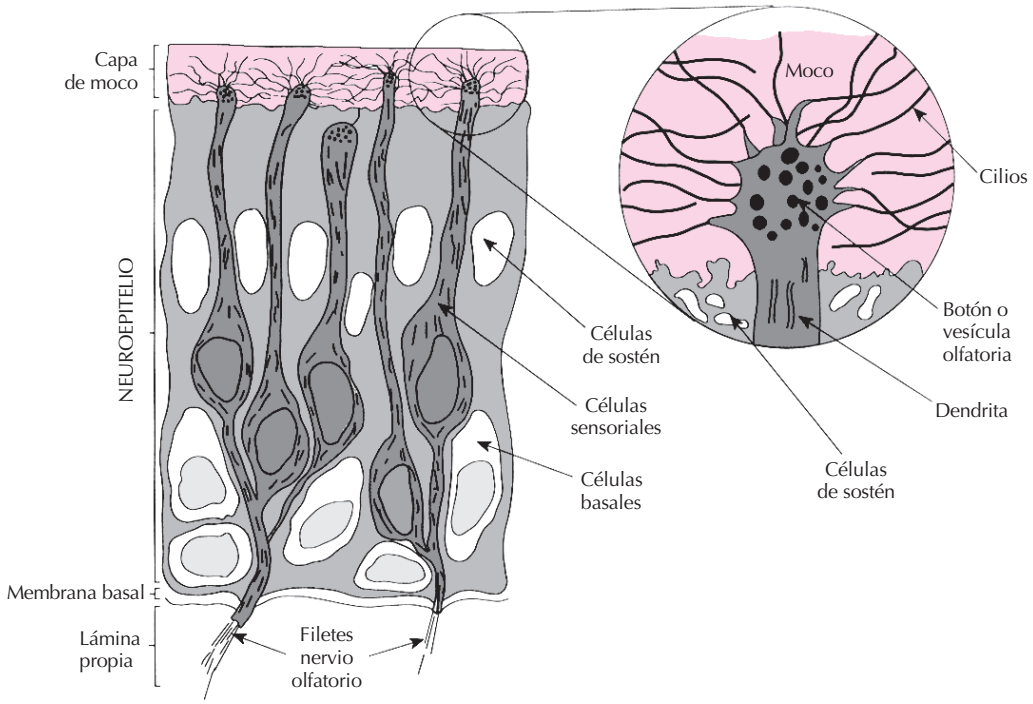


Figura 15.3. Esquema de la estructura de la mucosa olfatoria. Para más detalles, véase el texto. En la porción aumentada, detalles de la estructura de un botón o vesícula olfatoria.

moco junto con las glándulas olfatorias, **aíslan eléctricamente** a las células receptoras vecinas y cooperan en la **regulación de la concentración de potasio** en el espacio que rodea a las neuronas sensoriales. Estas células, además, tienen la propiedad de presentar despolarizaciones lentas de su membrana, de larga latencia y duración, en respuesta a la estimulación de sustancias olientes.

2. Células sensoriales receptoras. Son pequeñas neuronas bipolares que envían una **dendrita** hacia la superficie de la mucosa y un **axón** que termina en el **bulbo olfatorio**. La dendrita termina, en su extremo superficial, en una dilatación que se conoce como **botón olfatorio o vesícula olfatoria**. De cada una de las vesículas olfatorias se originan entre 5 y 20 **cilios** que se introducen dentro del moco que cubre el epitelio. Estos cilios carecen de **dineína** (ATPasa ciliar que actúa como transductor energético) y, por consiguiente, no tienen motilidad intrínseca. Las sustancias olientes, una vez que se han disuelto en el moco y difundido hacia el receptor, interactúan con la membrana plasmática de los cilios produciendo los primeros cambios que darán lugar a la transducción quimicoeléctrica. Vistos así, los cilios, al igual que las microvellosidades intestinales, darían lugar a una extraordinaria amplificación de la membrana quimiorreceptora con la que interaccionarían las moléculas olientes. Los **axones** de las células sensoriales son amielínicos finos y cruzan, sin dar ramas, la lámina cribosa del etmoides para entrar en el **bulbo olfatorio**. En esta estructura, los axones forman los llamados **glomérulos olfatorios** (Fig. 15.6) en los cuales convergen, sobre una sola célula postsináptica del bulbo, entre 100 y 1000 fibras aferentes primarias.

Bioquímica de las células sensoriales. Desde el punto de vista **bioquímico**, las células receptoras olfatorias tienen características especiales. En las células receptoras maduras se detecta la presencia de una **proteína marcadora olfatoria**, de peso molecular 18.7 kD, que se expresa una vez que la célula ha establecido sus contactos sinápticos funcionales en el bulbo olfatorio. Su función es desconocida, pero debe ser importante dada su aparición en la célula madura y su amplia distribución filogenética. Es de destacar la presencia de adenilciclasa, relacionada con la interacción olor-receptor. La activación de la adenilciclasa depende de las proteínas G, de las cuales se han descrito cinco tipos en el epitelio olfatorio. Una de ellas, denominada GOLF (proteína **G OLF**atoria) desempeña un importante papel en los mecanismos de transducción, ya que está acoplada con el receptor. Asimismo, las células sensoriales olfatorias disponen de la enzima **carnosín-sintetasa** para la síntesis de **carnosina** (β-alanil-L-histidina). Este dipéptido parece modular el efecto postsináptico del glutámico, que es el neurotransmisor liberado en el bulbo olfatorio por las fibras aferentes. La L-histidina puede ser descarboxilada a histamina, la cual, a su vez, desempeña un papel importante en los procesos regenerativos que tienen lugar en el epitelio olfatorio después de una lesión. Finalmente, la mucosa olfatoria es especialmente rica en **citocromo P-450**, enzima que está relacionada con el

metabolismo de las sustancias olientes, y su función tiene que ver con la eliminación de tales sustancias y la protección de la célula frente a productos tóxicos.

3. Células basales. Son células epiteliales cúbicas localizadas junto a la membrana basal. Su función consiste en servir como **células madre** de las neuronas sensoriales olfatorias. Si se produce un daño del epitelio olfatorio (bulbectomía, sección del I par craneal, cauterización de la mucosa olfatoria con sulfato de cinc, etc.), inicialmente se produce una reducción del número o una desaparición de las neuronas receptoras. Posteriormente, las células basales comienzan a dividirse y las células hijas se diferencian en **neuronas sensoriales**, que se sitúan en el epitelio y restablecen las sinapsis funcionales en el bulbo olfatorio. En algunos animales, como la rata, ha podido demostrarse que los receptores olfatorios tienen una vida media de 4 a 8 semanas, y son reemplazados continuamente a partir de las células basales.

NEUROFISIOLOGÍA DE LA MUCOSA OLFATORIA

Características electrofisiológicas

La estimulación de los receptores sensoriales olfatorios por las sustancias olientes desencadena en la célula una serie de acontecimientos electrofisiológicos en nada diferentes de los que ocurren en cualquier receptor sensorial y que se han estudiado en otra parte de este libro (**potenciales lentos de receptor, potencial generador, potencial de acción...**). Sin embargo, tanto las características especiales de la neurona sensorial como las del estímulo hacen que la neurofisiología del olfato sea digna de ser estudiada con cierto detalle.

Electroolfatograma (EOG). En 1956, Ottoson situó unos electrodos en el epitelio olfatorio de la rana y, tras la aplicación de un estímulo oloroso, registró una variación monofásica transitoria del potencial (Fig. 15.4) al que dio el nombre de **electroolfatograma (EOG)**. El **EOG** representa la suma de la actividad eléctrica generada en la mucosa olfatoria por la aplicación de un olor en la superficie ciliar. Esta corriente transepitelial se propaga a través de la membrana apical. El **EOG** no puede ser registrado en el epitelio respiratorio no sensorial y los sitios de la neurona sensorial en los que tienen lugar los primeros fenómenos de transducción son los cilios y los botones olfatorios. El **EOG** viene definido por las siguientes características: 1) su **amplitud** es proporcional a la **concentración** de la sustancia oliente aplicada; 2) el inicio del EOG está precedido por un breve **periodo de latencia** que refleja el tiempo de partición de la sustancia en el moco y la difusión de la misma hacia la membrana ciliar; 3) la **duración** del EOG depende de la duración del estímulo. La duración prolongada (15 segundos) de un estímulo oloroso da lugar a un EOG con **dos componentes**: una respuesta inicial transitoria **fásica** seguida de un **componente tónico** de menor voltaje, que dura hasta que se retira el estímulo (Fig. 15.4) y cuyas amplitudes dependen de la concentración del olor aplicado; 4) la aplicación repetida de estímulos olientes da lugar a la **reducción de la amplitud del componente fásico**, la cual se cree que representa un fenómeno de adaptación de la respuesta; y 5) la aplicación de odorantes a áreas restringidas del epitelio olfatorio permite la evaluación de la respuesta regional del mismo, ya que, si bien toda la mucosa olfatoria responde a la mayoría de los olores, pueden identificarse áreas de mayor sensibilidad a unos olores que a otros. Por esta razón, los registros del EOG constituyen una valiosa herramienta para estudios fisiológicos, fisicoquímicos y bioquímicos de los mecanismos olfatorios. En definitiva, el **EOG** muestra todas las características neurofisiológicas de una **suma de potenciales generadores** que aparecen tras la interacción molecular de los olientes con las membranas de las neuronas sensoriales olfatorias.

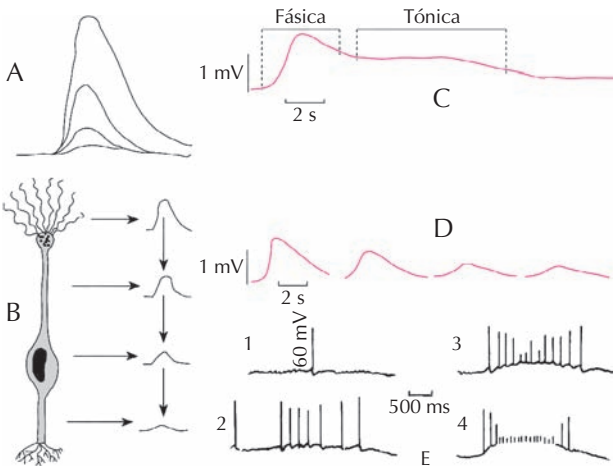


Figura 15.4. Actividad eléctrica de la mucosa olfatoria. *A*: EOG, cuya amplitud aumenta con la intensidad del estímulo. *B*: Propagación del EOG. Se origina en los cilios y el botón terminal, teniendo menos amplitud cuanto más profundamente se registra en la mucosa. *C*: EOG obtenido al aplicar el estímulo durante 15 segundos. Nótense las dos fases de este registro. *D*: Amplitud del EOG ante la repetición del mismo estímulo a intervalos de 10 minutos. Los tres primeros registros corresponden a las tres primeras estimulaciones y el último a la séptima. E: Respuesta intracelular de una célula olfatoria al ser estimulada con concentraciones crecientes de varios olores (la respuesta aumenta de 1 a 4).

Electrofisiología celular. Los registros extracelulares e intracelulares ponen de manifiesto las siguientes propiedades de la célula sensorial olfatoria (Fig. 15.5): a) descargan potenciales de acción espontáneamente, y la mayoría de las neuronas **incrementan** su frecuencia de potenciales de acción con el **aumento** de la concentración del olor; b) **cada neurona** responde a **muchas** sustancias olorosas y **cada olor** es capaz de estimular a **muchas neuronas**; c)

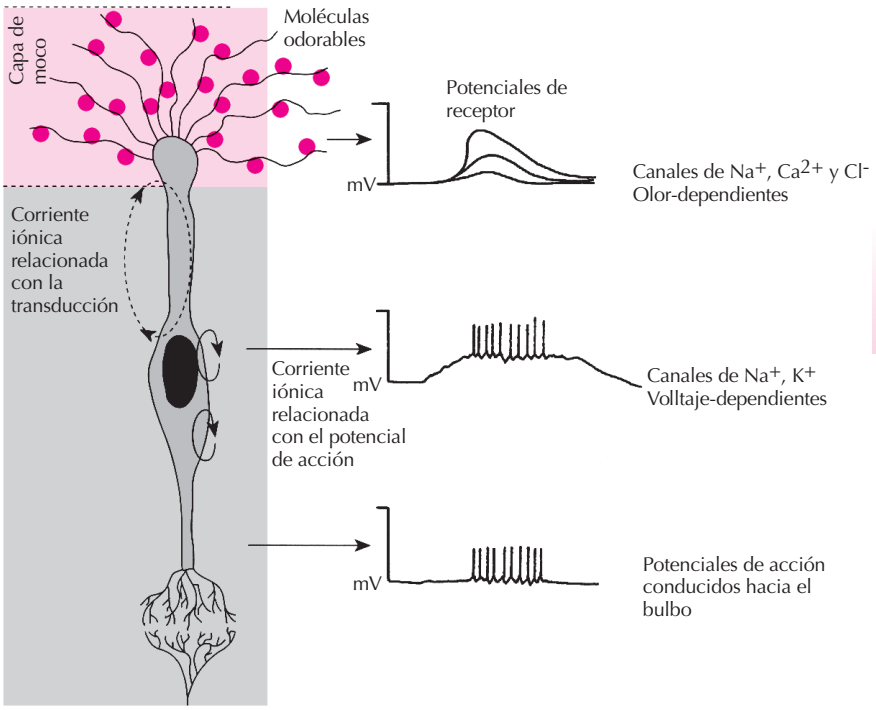


Figura 15.5. Esquema-resumen de las propiedades electrofisiológicas de las células sensoriales olfatorias.

entre todas las estudiadas **no** se han encontrado dos células con propiedades idénticas; d) tienen un **potencial de membrana relativamente bajo** (-45 ± 15 mV), que se despolariza, disminuye su resistencia de entrada y aumenta su frecuencia espontánea de disparo en presencia de la mayoría de los olientes; e) los **potenciales de acción** se inician en el segmento inicial del axón, mediante la apertura de **canales de sodio dependientes de voltaje**; f) para la iniciación del potencial de acción es suficiente la apertura de muy pocos canales en las dendritas, tras la interacción olor-receptor; y g) la desensibilización de las neuronas sensoriales olfatorias es rápida, y su actividad eléctrica desaparece a los pocos segundos si se mantiene el estímulo. Este fenómeno está relacionado con la extraordinaria rapidez con la que desaparece el AMP cíclico inducido por la interacción olor-receptor. No obstante, la adaptación a los olores es un fenómeno que resulta más de la interacción sináptica en el bulbo olfatorio o a niveles más centrales de la vía olfatoria, que de las propiedades de desensibilización, adaptación o fatiga de la neurona receptora.

Mecanismos de interacción oliente-receptor y transducción del estímulo

La activación de la neurona sensorial que da lugar a la aparición de su actividad eléctrica implica una interacción entre la sustancia oliente y la misma célula que pone en marcha los mecanismos de transducción.

La base para la detección molecular y la discriminación del olor radica en la existencia de moléculas receptoras olfatorias y de canales iónicos dependientes de sustancias olientes que se localizan en la membrana de los cilios y del botón olfatorios. Ambos median la transducción y la actividad eléctrica inicial. Se han identificado numerosas familias de genes que codifican cientos de receptores de olientes (hasta 400 en la especie humana), que se expresan en las neuronas receptoras olfatorias. Pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. Tienen la misma estructura general, con siete regiones hidrofóbicas fuera de la membrana, y difieren en su secuencia de aminoácidos, especialmente en la tercera, cuarta y quinta regiones transmembrana, las cuales podrían ser los lugares de unión de las moléculas olientes. Los receptores se distribuyen topográficamente (dorsoventral y mediolateralmente), lo que indica que la expresión de tales receptores se divide en zonas. Estas zonas responden a una gran organización de la información sensorial en el epitelio olfatorio que se mantiene en sus proyecciones al bulbo. Los mecanismos moleculares que tienen lugar una vez que el oliente se une a los receptores de membrana de los cilios olfatorios se estudian en preparaciones de cilios aislados. Estas preparaciones consisten en la fusión de fragmentos y vesículas de las membranas ciliares en bicapas lipídicas planas, que permiten registrar la actividad de canales iónicos únicos. Así se han descrito canales de potasio dependientes del calcio, canales de cloro de gran conductancia y canales capaces de ser activados por cantidades nanomolares de cítricos, menta y piperacinas. Por otra parte, en las membranas de los cilios olfatorios se encuentran las citadas proteínas GOLF, que median la activación de la adenilciclasa. En resumen, la transducción del estímulo olfatorio en actividad nerviosa se produce tras la secuencia siguiente: 1) difusión del oliente en la capa de moco olfatorio; 2) unión e interacción del olor con una molécula receptora en la membrana de los cilios y botones olfatorios (sin excluir la activación directa de GOLF por el odorable

integrado en la membrana lipídica); 3) activación de la adenilciclasa y síntesis de AMPc; y 4) apertura de canales dependientes de AMPc que origina una corriente hacia dentro de iones Na^+ y Ca^{2+}. Las neuronas receptoras olfatorias mantienen una elevada concentración intracelular de iones Cl^-, y el incremento de Ca^{2+} intracelular origina la apertura de canales de Cl^- con la consiguiente salida del mismo de los cilios, lo que contribuye a la despolarización de la neurona olfatoria (potenciales lentos de receptor) y conduce a la **apertura de canales de sodio y potasio dependientes de voltaje,** que dan lugar a un incremento graduado de la frecuencia de descarga, de tal manera que estímulos fuertes incrementan el potencial de receptor y la frecuencia de descarga, que es la información que se conducirá hasta el bulbo olfatorio (Fig. 15.5).

BULBO OLFATORIO

El bulbo olfatorio (BO) es el destino de los axones de las neuronas sensoriales de la mucosa olfatoria (Fig. 15.6), y su integridad es fundamental para la capacidad de oler. En el hombre, las lesiones del BO producen anosmia, al igual que la lesión de los nervios olfatorios (bastante frecuentes en traumatismos cerrados de la cabeza). Para Cajal, el BO **no es más que el primer centro cerebral en el cual terminan los verdaderos nervios olfatorios. Desde el punto de vista anatómico y funcional, hay, por consiguiente, una analogía completa entre el bulbo olfatorio, la retina y los centros bulbares que sirven de estación terminal a los nervios acústicos** (véase referencia al final del capítulo). Tal y como fue descrito por Cajal, la estructura del bulbo olfatorio puede verse gráficamente en la Figura 15.6 y esquemáticamente en la Figura 15.7. Es una estructura que se organiza a modo de corteza en seis capas concéntricas: 1) **capa de los nervios olfatorios**, formada por los axones de las células sensoriales al entrar en el BO; 2) **capa glomerular**, integrada por una tríada de elementos neuronales: las terminales de las neuronas sensoriales y las dendritas de las células de salida (mitrales y en penacho externas), y los axones de las células periglomerulares. Las células en penacho externas tienen una dendrita primaria que contacta con un solo glomérulo, y una o varias dendritas basales que se distribuyen por la región superficial de la capa plexiforme externa. Sus axones se proyectan a áreas retrobulbares, a otros glomérulos o a porciones mediales y laterales del BO; 3) **capa plexiforme externa**, formada por dos subtipos de células en penacho: las medias y las internas. La dendrita primaria de ambas conecta con un solo glomérulo, y sus axones se proyectan a la corteza olfatoria por el tracto olfatorio; 4) **capa de las células mitrales**, donde se localizan sus somas. Cada célula mitral tiene una dendrita apical que termina en un solo glomérulo, y varias dendritas basales que terminan en la capa plexiforme externa. Los axones de las células mitrales son mielínicos y dejan colaterales recurrentes que se distribuyen difusamente por la parte profunda de la capa granulosa para terminar en la corteza olfatoria; 5) **capa plexiforme interna** (formada por axones de las células granulosas y unos pocos somas celulares); y 6) **capa granulosa**, cuyas células son las más abundantes del BO. No tienen axones, y cada una da lugar a una prolongación periférica gruesa que se ramifica y termina en la capa plexiforme externa, y a varias finas que se distribuyen por la parte más profunda de su misma capa.

Figura 15.6. Estructura del bulbo olfatorio del gato en algunos días de edad. *A*, capa de glomérulos; *B*, capa plexiforme externa; *C*, capa de las células mitrales; *D*, capa plexiforme interna; *E*, capa de los granos y sustancia blanca; *I*, *J*, granos internos; *a*, arborización terminal de una fibra olfatoria; *b*, glomérulos recibiendo muchas terminaciones olfatorias; *c*, terminación dendrítica de una célula mitral; *d*, células en penacho dendrítico; *e*, célula mitral; *f*, *g*, *h*, colateral recurrente del axón de una célula mitral. (Tomado de Ramón y Cajal, S.: referencia al final del capítulo.)

Una cantidad cercana a 25 000 axones de las células sensoriales olfatorias establecen sinapsis **excitatorias y unidireccionales** en el BO sobre las dendritas de unas 25 células mitrales y unas 70 células en penacho, formando una estructura llamada **glomérulo olfatorio,** lo cual denota una extraordinaria **convergencia** (Fig. 15.8). Esta convergencia no es indiscriminada, puesto que cada tipo de olor, y los relacionados con él, genera actividad en zonas determinadas del BO. En la mucosa olfatoria, los recepto-

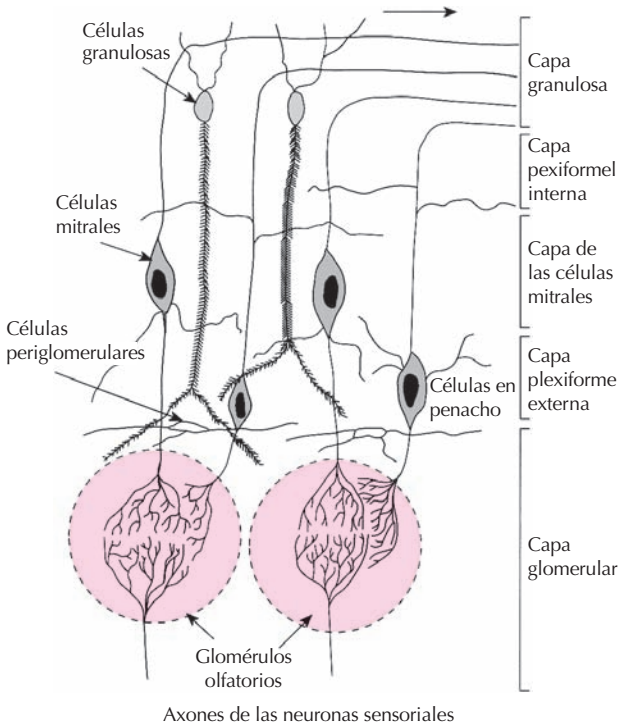


Figura 15.7. Esquema simplificado de la estructura del bulbo olfatorio.

res moleculares de los diferentes olores se sitúan siguiendo un patrón dorsoventral y mediolateral. Las proyecciones de los axones de las células sensoriales siguen ese mismo patrón, de tal manera que las neuronas que expresan un tipo de receptor para un grupo de olores relacionados, proyectan sus axones a la misma región del eje dorsoventral del BO. Probablemente, las neuronas que expresan el mismo receptor establecen sinapsis con el mismo grupo glomerular del bulbo. Esto indica que la codificación de la información olorosa que se establece en la mucosa olfatoria por la agrupación de receptores de membrana en grupos neuronales próximos se proyecta por vías establecidas a diferentes áreas determinadas del BO. La información recogida por las células mitrales y en penacho sale del BO por los axones de estas mismas células, pero antes sufre una **modulación lateral** que matiza esa información de salida. Primero, por **las células periglomerulares** que establecen sinapsis con células mitrales y en penacho de glomérulos adyacentes; segundo, por **las células granulosas**, que también establecen sinapsis con las células mitrales y en penacho. Tanto las sinapsis de las periglomerulares como las de las granulares son **inhibitorias.**

Control eferente de la actividad del bulbo olfatorio. Por otra parte, la actividad de las células bulbares también está influida por vías centrípetas (eferentes). Primero, **fibras monoaminérgicas del rafe** y del ***locus coeruleus***, así como otras **colinérgicas** y **LHRH-érgicas** procedentes del **área preóptica lateral hipotalámica** y del **núcleo de la banda diagonal de Broca**, **inhiben** a las células mitrales y en penacho. Esta inhibición se relaciona con el despertar, el estado interno del organismo y el aprendizaje (en ratas, las células mitrales que responden selectivamente a olores de alimentos, lo hacen más vigorosamente cuando tienen hambre que cuando están saciadas). En segundo lugar, las neuronas **del núcleo olfatorio anterior**, al que proyectan las **células mitrales ipsilaterales**. Éstas, a su vez, proyectan sobre **células granulosas** localizadas en un lugar similar (**homotípicas**) del BO **contralateral.** Este sistema proporciona un mecanismo de **inhibición cruzada** que contribuye a la localización de la fuente oliente.

Los **receptores olfatorios** contienen carnosina y glutámico. Probablemente este último sea el neurotransmisor excitador, mientras que la carnosina actuaría como modulador postsináptico de los efectos del glutámico. Para las **células mitrales se** postula el glutámico, el aspártico y el L-acetil-aspartil-glutámico. Los neurotransmisores de las **células en penacho internas** serían también el glutámico y el aspártico, mientras que el de las **internas y las medias** sería la dopamina. El glutámico inhibe a las células mitrales a través de la activación de las granulosas. Las **células**

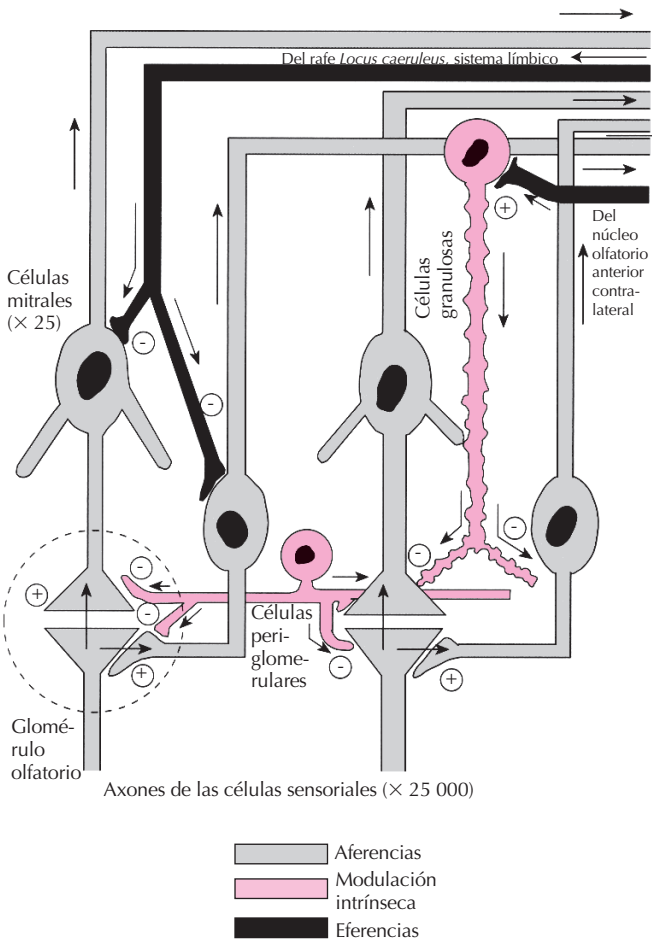


Figura 15.8. Esquema de la estructura del bulbo olfatorio en el que se ponen de manifiesto las conexiones sinápticas funcionales.

granulosas y las de **axón corto** utilizan como neurotransmisor el ácido gama-amino-butírico (GABA), y éste, la dopamina y la sustancia P serían los de las **células periglomerulares.**

Las fibras eferentes al BO procedentes de los **núcleos del rafe** son la fuente exclusiva de la serotonina que se encuentra en la capa glomerular del BO. Desde el **locus coeruleus** llegan axones noradrenérgicos a las capas plexiforme interna y granulosa del BO. Los efectos de la noradrenalina están mediados por la inhibición de corrientes de calcio en las células mitrales a través de una GOLF, seguido por la inhibición de la transmisión sináptica mitral-granulosa.

Además de estos neurotransmisores, se han detectado en el BO otras sustancias de procedencia centrífuga cuyo papel no está muy claro: **acetilcolina**, que se encuentra en algunos axones eferentes que terminan entre las capas plexiforme interna y glomerular, y se piensa que se libera en sinapsis excitatorias; **sustancia p**, que se encuentra en terminales centrales procedentes del núcleo dorsal del rafe, de áreas amigdalinas y del locus coeruleus, que se ramifican en la capa granulosa; **metionina-encefalina**, que procede de núcleo olfatorio anterior, del hipocampo y de los núcleos amigdalinos anteriores; **hormona liberadora de hormona luteinizante** (LHRH), que probablemente procede del núcleo del limbo vertical de la banda diagonal de Broca y de los ganglios del nervio terminal. La LHRH está relacionada con la conducta sexual y reproductora, al igual que otros neuropéptidos (somatostatina, neuropéptido Y, vasopresina, oxitocina, péptido vasoactivo intestinal o colecistoquinina, etc.).

En resumen, el BO recibe fibras excitadoras e inhibidoras que probablemente tengan carácter tónico. Las eferencias excitatorias a las interneuronas inhibitorias bulbares forman un sistema de retroalimentación negativa que permite que las neuronas de salida puedan ser inhibidas. A su vez, las eferencias inhibidoras son responsables de una retroalimentación positiva que desinhibe a las neuronas de salida (células mitrales y en penacho).

VÍAS OLFATORIAS

No es cierto que el olfato, dado que es un sentido **primitivo** (algunos, incluso, opinan que es un sentido en regresión en la especie humana y en otros primates), no tiene conexiones con el **neocórtex**, sino exclusivamente con el paleocórtex. En realidad, las vías olfatorias proyectan al paleocórtex más profusamente que las vías de la sensibilidad somática, pero también, como ellas, proyectan al neocórtex a través de núcleos de relevo talámicos. La entrada olfatoria a la corteza se distribuye en un mapa "olfatotópico", en el que los receptores olfatorios se representan en cúmulos discretos de neuronas corticales.

Los axones de las células mitrales y en penacho abandonan el bulbo formando el **tracto olfatorio**, y se distribuyen por las **áreas olfatorias secundarias** o **corteza olfatoria**. En dicha corteza se pueden distinguir varias partes: 1) el **núcleo olfatorio anterior** (al que se hizo referencia anteriormente); 2) el **tubérculo olfatorio**; 3) la **corteza prepiriforme**; 4) los **núcleos corticales de la amígdala** (también llamada **amígdala olfatoria**) y 5) el **área entorrinal**, que proyecta al hipocampo. (Fig. 15.2 *C*).

1. **Núcleo olfatorio anterior**. Ya mencionado anteriormente.

2. **Tubérculo olfatorio.** Las aferencias del BO también establecen sinapsis con las neuronas del tubérculo olfatorio. Éstas proyectan al **núcleo dorsal medial del tálamo** que, en definitiva, envía sus fibras a la corteza cerebral **orbitofrontal**. Es ésta la porción cortical que se cree que está involucrada en la percepción consciente del olor. Las neuronas corticales están estrechamente sintonizadas con las sustancias olientes, ya que alrededor del 50% responden solamente a **un olor**, y además son capaces de discriminar entre dos olores derivados de la misma sustancia. La percepción del olor llevaría consigo: a) **la discriminación olfatoria de varias sustancias**, y b) **la integración de los estímulos olfatorios**, ya que la región orbitofrontal está implicada en el aprendizaje, en la motivación y la emoción, al estar recíprocamente conectada con el sistema límbico y otras áreas de asociación.

3. **Corteza prepiriforme.** Es la principal región para la **discriminación olfatoria**. En esta zona, cada neurona cortical responde a **una sola** sustancia oliente.

4 y 5. **Núcleos corticales de la amígdala y el área entorrinal.** Son las proyecciones olfatorias al **sistema límbico**, que, junto con la corteza prepiriforme, constituyen el paleocórtex olfatorio. Los núcleos de la **amígdala olfatoria** son centros de relevo que conectan la vía olfatoria con el hipotálamo y el tegmentum mesencefálico. Ambas conexiones y su distribución posterior median el componente afectivo del estímulo oliente, así como funciones de regulación conductuales y neuroendocrinas a través del hipotálamo.

EL SISTEMA VOMERONASAL

Desde un punto de vista morfofuncional, el **sistema vomeronasal** consiste en un receptor periférico (**el órgano vomeronasal**) y neuronas sensoriales cuyos axones atraviesan la lámina cribosa del etmoides y constituyen los **nervios vomeronasales,** que terminan en el **bulbo olfatorio accesorio o bulbo vomeronasal**, en estructuras glomerulares semejantes a las descritas para el sistema olfatorio. A pesar de muchos esfuerzos interesados que un grupo industrial norteamericano ha realizado en los últimos quince años, no se ha podido demostrar fehacientemente la presencia de este sistema en el ser humano adulto, si bien está presente durante algunas etapas fetales, involucionando más tarde y desapareciendo. Quizá algunas células descritas en la mucosa olfatoria humana puedan asimilarse a receptores sensoriales vomeronasales, pero tampoco hay datos que apoyen tal especulación y no puede constatarse en ningún caso la presencia de bulbo olftatorio accesorio. La **vía vomeronasal** proyecta a los

núcleos mediales de la amígdala (amígdala vomeronasal) donde establecen sinapsis con neuronas que terminan en el **área preóptica medial del hipotálamo**.

Los datos disponibles en la actualidad relacionan al **sistema vomeronasal** con la **recepción de feromonas (sustancias que, sintetizadas y liberadas al exterior por un animal, producen cambios en la fisiología o en la conducta de otro animal de su misma especie)**. Este sistema se relaciona, principalmente, con los efectos feromonales que modulan el control de la fisiología neuroendocrina y la reproducción. Asimismo, su función se relaciona con los parámetros de conducta evocados por el olfato, aunque para esta función se necesita la integridad del sistema olfatorio. La inmensa mayoría de los estudios sobre la fisiología del sistema vomeronasal se ha llevado a cabo en roedores.

El principal efecto de la estimulación del sistema vomeronasal por las feromonas es la **liberación de LH** junto con algunos cambios asociados con la regulación de la secreción de **prolactina**. Este efecto aparece como consecuencia de la modificación previa de los mecanismos hipotalámicos de la secreción de gonadotropinas. De todas maneras, los efectos producidos por la estimulación del sistema vomeronasal dependen de la especie estudiada, de la edad y del estado fisiológico. Así, si el receptor es una hembra prepúber, aparece una pubertad precoz; si es adulta, el efecto consiste en una sincronización y acortamiento del ciclo sexual. Si es una hembra preñada, los cambios endocrinológicos relacionados con la actividad del sistema vomeronasal se traducen, en la ratona, en el bloqueo de la preñez. Asimismo, puede aparecer una pseudopreñez en hembras agrupadas y aisladas de machos, debido a la estimulación del sistema vomeronasal por feromonas de las hembras. Si el animal receptor es macho, la activación del sistema vomeronasal produce un incremento de las funciones reproductivas por aumentos de la secreción de testosterona. Como consecuencia, la actividad del sistema vomeronasal está involucrada en el **control de la maduración sexual**, tanto del macho como de la hembra; en el control de la **ovulación** y, por consiguiente, en la duración del ciclo sexual de la hembra y, en ciertos roedores, con el control de la **conducta sexual**.

Si bien se especula desde hace tiempo con la existencia de feromonas funcionales humanas, hasta la fecha, y a pesar del grupo industrial citado y de otros que venden feromonas supuestamente afrodisíacas, solo ha podido demostrarse la presencia en secreciones axilares de mujeres de un compuesto supuestamente feromonal que regula la ovulación en otras mujeres. Esto explica la observación descrita desde la década de 1980 de una sincronía del ciclo menstrual entre las mujeres que viven en internados exclusivamente femeninos.

RESUMEN

El reconocimiento del ambiente por el **olfato** está mediado por las **células sensoriales olfatorias**, que se encuentran en las fosas nasales y son capaces de discriminar pequeñas cantidades de miles de moléculas que tienen carácter de olientes. El olfato está relacionado, además, con funciones tan básicas como son la alimentación y la reproducción. En el **epitelio olfatorio** interactúan los olores con **proteínas de membrana receptoras**, situadas en **los cilios y en los botones olfatorios** de las células sensoriales. La interacción olor-receptor da lugar a la apertura de **canales para el sodio y el calcio dependientes de las sustancias olientes que activan el sistema adenilciclasa** que, produciendo un **potencial de receptor**, aumentan la frecuencia de descarga espontánea de las neuronas sensoriales. La suma de la actividad nerviosa provocada por sustancias olientes y recogida por electrodos de superficie en la mucosa olfatoria, se llama **electroolfatograma (EOG),** y su estudio revela valiosos datos acerca de la fisiología, la bioquímica y la biofísica del olfato. La información se distribuye en el **bulbo olfatorio,** donde cada olor evoca una respuesta máxima en una zona distinta del bulbo. Las sinapsis de las neuronas sensoriales se realizan, en el bulbo, en unas estructuras llamadas **glomérulos olfatorios**, compuestos por la terminal axónica de dichas células y por las dendritas de las **células mitrales y las células en penacho. La actividad de estas últimas está modulada por fenómenos de inhibición lateral, retrógrada y cruzada**, provenientes del control eferente y del bulbo contralateral. Así elaborada, la información olfatoria sale del bulbo por los axones de las células mitrales y en penacho, formando el **tracto olfatorio**, y se distribuye por el **paleocórtex (corteza prepiriforme, entorrinal, sistema límbico e hipotálamo),** donde se producen los fenómenos de **discriminación** olfatoria, de **emoción** asociada a los olores y de **regulación** conductual y neuroendocrina, y al **neocórtex (corteza orbitofrontal)** vía núcleos de relevo talámicos, donde se producen los fenómenos de **percepción consciente** del olor y otros de **discriminación**.

BIBLIOGRAFÍA

Altner H, Boeckh J. Taste and Smell. En: Schmidt RF, Thews G. (eds.). *Human Physiology*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1989; 306-313.

Breipohl W. *Olfaction and Endocrine Regulation*. London, IRL Press, 1982.

Carr WE, Gleeson RA, Trapido-Rosenthal HG. The role of perireceptor events in chemosensory processes. *Trends in Neurosciences* 1990; 13: 212-215.

Castellucci VF. The Chemical senses: Taste and Smell. En: Kandel ER, Schwartz JH. (ed). *Principles of Neural Science*. 2nd Ed. New York, Amsterdam, Oxford, Elsevier, 1985; 409-425.

Doty RL. Influence of age and age-related diseases on olfactory function. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 561:76-86.

Harrison PJ, Pearson RC. Olfaction and Psychiatry. *Br J Psychiatry* 1989; 155:822-828.

Sánchez-Criado JE, Mora OA, Gallego A. Structure and Function of the Vomeronasal System- The Vomeronasal Organ as a Priming Pheromone Receptor in Mammals. *Progress in Sensory Physiology* 1989; 9:193-222.

Leffingwell JC. Olfaction. *Leffinwell reports* 2002: Update no. 5.

Menini A, Loagostena L, Boccaccio A. Olfaction: from odorant molecules to the olfactory cortex. *News Physiol Sci* 2004; 19:101-104.

Ottoson D. The Electro-Olfactogram. A review of studies on the receptor potential of the olfactory organ. En: Beidler LM (eds.). *Handbook of Sensory Physiology, IV: Chemical Senses, 1: Olfaction*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1971; 96-131.

Ramon y Cajal S. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertebrés*. A Maloine, París, 1911; V II:647-761.

Stern K, McKlintock MK. Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature*.

1998; 392:177-179.

Tagaki SF. Degeneration and Regeneration of Olfactory Epithelium. En: Beidler LM (eds.). *Handbook of Sensory Physiology, IV*: *Chemical Senses, 1:Olfaction*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1971; 75-94.

Tucker D. Nonolfactory responses from the Nasal Cavity: Jacobson's Organ and the Trigeminal System. En: Beidler LM (eds.). *Handbook of sensory Physiology. IV: Chemical Senses, 1: Olfaction*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1971; 151-181.

Capítulo 16

Fisiología del receptor y la vía gustativa

Pablo Gil-Loyzaga

- Generalidades
- Estructura del sistema gustativo
- Neurofisiología del sistema gustativo
- Bibliografía

GENERALIDADES

Los animales utilizan sistemas sensoriales específicos que detectan estímulos químicos del exterior (exteroceptores quimiorreceptores) y del interior del organismo. Los sistemas exteroceptores quimiorreceptores son: el olfato, que detecta moléculas en el aire, y el gusto, que percibe moléculas que llegan a la cavidad oral (alimentos, etc.). Los receptores del olfato y del gusto actúan conjuntamente en la percepción de los sabores. Tanto los estudios psicofísicos del gusto (Heinning, 1922), como las modernas técnicas de registro intracelular, corroboran la existencia de cuatro sabores fundamentales: dulce, amargo, salado y ácido (Fig. 16.1).

El sabor dulce lo producen muchas sustancias, la mayoría orgánicas, como: azúcares, aldehídos, glicoles, cetonas, amidas, ésteres, aminoácidos, etc. Todas tienen en común que poseen dos radicales próximos, uno aceptor y otro dador de protones, que activan receptores similares de la superficie apical de las células gustativas. La intensidad relativa de la sensación dulce varía según la molécula estudiada: la sacarosa es el patrón básico con un índice edulcorante de 1. La fructosa tiene 1.7, la maltosa 0.45 y la lactosa 0.3. El elevado índice edulcorante de algunas moléculas sintéticas (como el de la sacarina, 675) permite utilizarlas en las dietas.

El sabor dulce varía entre los animales; por ejemplo, el gato no responde a moléculas que el hombre y el perro perciben como dulces. También existen diferencias en el efecto supresor del sabor dulce de algunas sustancias como la hodulcina (*Hovenia dulcis*) y la zizifina (*Ziziohus jujuba*). El ácido gimnémico (*Gymnema sylvestris*) bloquea el sabor dulce en el hombre y el perro, y no es activo en monos o cobayas.

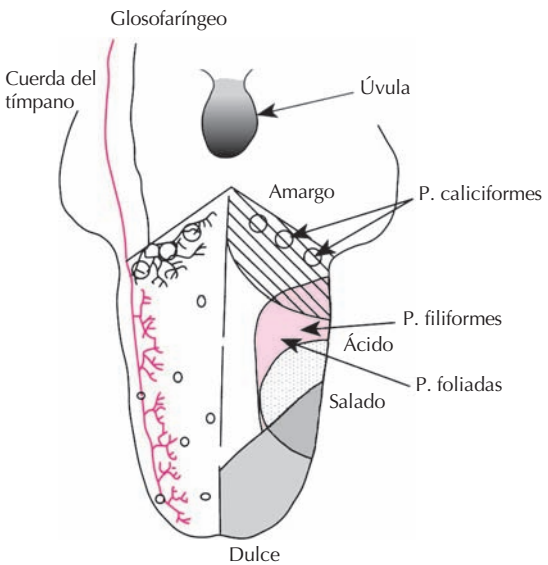


Figura 16.1. Distribución lingual de las papilas gustativas, de las áreas gustativas y de la inervación.

El sabor amargo lo producen moléculas orgánicas (p. ej., propiltiouracilo) y, en especial, los alcaloides (quinina, estricnina, nicotina, etc.). La quinina es el patrón básico, con un índice de amargor de 1. La estricnina tiene 3.1, la nicotina 1.3, la atropina 0.13 y la cocaína 0.02. Sustancias como la sacarina dan un estímulo inicialmente dulce y luego amargo. Otras tienen variaciones regionales en la lengua.

El sabor salado se produce por sales como el NaCl, con un índice de sabor 1. El KCL tiene un índice de 0.6. El estímulo salado se produce por los cationes en solución (especialmente el Na^+). La rata responde muy bien al estímulo salino.

El sabor ácido se debe a sustancias que en solución tienen un pH ácido. La activación receptorial se debe al protón. El ácido clorhídrico da el patrón base con un índice de 1. Los ácidos orgánicos tienen índices bajos: acético 0.55 y cítrico 0.46.

La concentración mínima para la estimulación de los distintos receptores varía entre sabores: siendo 0.01 M para ClNa y sacarosa, 0.009 N para ClH y 0.000008 M para los amargos. El bajo umbral de los amargos tiene un papel protector frente a los tóxicos.

El umami. Autores japoneses han definido un quinto sabor básico, el "umami", producido por glutamato monosódico y ribonucleótidos, que potencian los demás sabores. En solución acuosa, estas sustancias recuerdan al caldo de carne o pescado, aunque muy concentradas producen un sabor desagradable.

ESTRUCTURA DEL SISTEMA GUSTATIVO

Histología de los receptores gustativos

Las sensaciones gustativas se perciben mediante los receptores gustativos, que son grupos de células epiteliales modificadas organizados en "botones" en la mucosa lingual (Fig. 16.2 *A* y *B*). En el ser humano los botones gustativos se encuentran en la lengua (escasos en la región media) (véase Fig. 16.1), en el paladar blando y la úvula, en los pilares anteriores, la epiglotis, la faringe y el inicio del esófago.

Los botones gustativos se encuentran en estructuras especializadas denominadas papilas gustativas. Las papilas filiformes y fungiformes, del ápex y la región anterior de la lengua, poseen de 1 a 5 botones (véase Fig. 16.1). Las papilas filiformes forman hileras divergentes paralelas a las ramas de la "V" lingual, y las fungiformes están dispersas entre las filiformes. Estas papilas responden al dulce, al salado y al ácido.

Las papilas más complejas son las foliadas y caliciformes, que poseen una excavación cubierta por líquido seroso que bordea la región central, y responden al sabor amargo. Las foliadas son rudimentarias en los seres humanos, y se encuentran en la región posterior y los bordes laterales de la lengua. Las caliciformes (6 a 12 papilas) son las más grandes y forman la "V" lingual (véase Fig. 16.1).

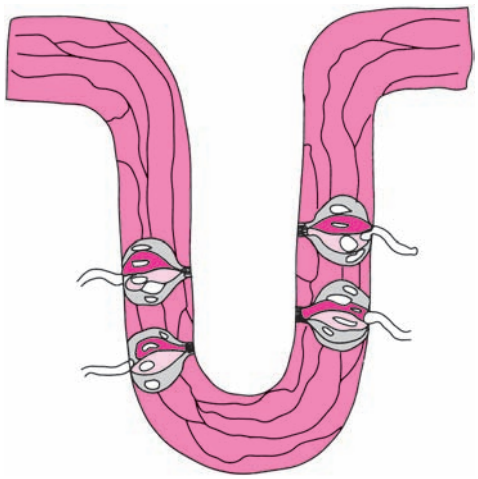


Figura 16.2 A. Presencia de botones gustativos en una papila gustativa.

Cada una de ellas tiene 1-3 mm de diámetro y 1-1.5 mm de altura, y consta de 400-1000 botones gustativos.

Los botones gustativos, con independencia de la papila o la especie animal, tienen una estructura histológica similar (Fig. 16.2 *B*). El botón gustativo (de 50 a 72 μm) se ubica entre la superficie de la mucosa y su membrana basal, y se abre a la superficie por el poro gustativo (0.2 μm de diámetro), que está taponado por moco. En este moco se disuelven las moléculas.

Cada botón gustativo tiene unas 50 células, que se disponen como las duelas de un tonel, unidas en superficie por uniones ocluyentes y desmosomas. Por su densidad citoplásmica pueden ser: células oscuras, claras, intermedias y basales. No obstante, en la actualidad se acepta que las células claras e intermedias son las mismas células en distinta fase metabólica. Cada célula tiene dos regiones: la apical, bañada por líquidos de la cavidad oral, y la basolateral, bañada por el líquido intersticial. Entre ambas regiones se establece la regulación iónica celular.

Las células oscuras, muy abundantes, se encuentran en la periferia del botón (Fig. 16.2 *B*). Tienen un citoplasma denso por su abundante citoesqueleto y organelas (ribosomas y mitocondrias). En su superficie tienen microvellosidades, bajo las cuales se encuentran muchos gránulos densos y lisosomas, centriolos y el aparato de Golgi. El núcleo, en el centro celular, tiene escotaduras y cromatina densa e irregular. Las células oscuras se asocian con las demás, separándolas de la mucosa lingual. En los vertebrados inferiores (anfibios) se han descrito algunas células oscuras basales, denominadas células de Merkel, que contienen serotonina, y que no se observan en los mamíferos.

Las células claras son grandes y escasas, y se encuentran en el centro del botón gustativo. En su superficie tienen microvellosidades, más cortas y gruesas que las de las células oscuras. Su citoplasma es poco denso con abundante retículo endoplásmico liso y vesículas. Su núcleo es grande, redondeado y de cromatina laxa (Fig. 16.2 *B*).

Las células intermedias, más numerosas que las claras, también se localizan en el centro del receptor. Su citoplasma es de densidad media y su núcleo es grande con cromatina en finos grumos. En el polo basal tienen muchas vesículas (de centro denso o claras) organizadas en las regiones presinápticas.

En la porción basal del receptor se observan células cúbicas basales que probablemente tienen un papel de células madre o de reserva.

Inervación de los receptores gustativos

Las fibras nerviosas mielínicas que inervan los botones gustativos forman plexos subepiteliales amielínicos, que alcanzan a muchos botones y a muchas células de cada botón. Las fibras que emergen libremente de estos plexos tienen tres destinos: entre los botones (fibras intergemales), alrededor de los mismos (fibras perigemales), o entran en ellos (fibras intragemales). Los botones gustativos están inervados por fibras intragemales de dos tipos: 1) aferentes sensitivas de los nervios facial (VII par), glosofaríngeo (IX par) y vago (X par) (Fig. 16.2 *B*), y eferentes moduladoras procedentes del tronco del encéfalo. Los plexos perigemales e intergemales proceden del simpático perivascular y del trigémino (inervan los termorreceptores linguales).

Las células receptoras gustativas son las células intermedias que establecen sinapsis con fibras intragemales de tipo: 1) aferente, envían información gustativa al sistema nervioso central, y 2) eferente o modulador (véase Fig. 16.2 *B*).

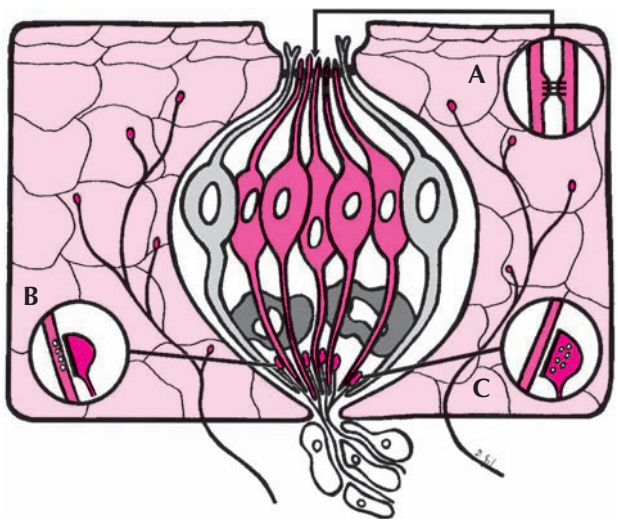


Figura 16.2 B. Estructura de un botón gustativo de mamífero. Células claras e intermedias (rojo) en el centro del botón, rodeadas por células oscuras (gris claro). En el ápex de cada célula se observa contacto con las vecinas (A). Las células basales están en la base del botón (gris oscuro). Las fibras perigemales (negras con terminal en rojo) están en la mucosa lingual (rosa). Las fibras nerviosas intragemales aferentes (B) o eferentes (C) contactan las células (véase texto).

Las sinapsis en los botones gustativos tienen dos características: 1) sistemas de cisternas subsinápticas, y 2) mitocondrias grandes con muchas crestas. Los sistemas de cisternas subsinápticas participan en la síntesis de membrana, en el mantenimiento de las propiedades adhesivas o eléctricas, y en la recepción de factores tróficos. Se han descrito sinapsis eléctricas entre las regiones apicales de las células gustativas y sus vecinas.

Renovación y regeneración de los botones gustativos

En realidad, las células de los botones gustativos son células de la mucosa lingual modificadas. Tienen una vida media relativamente corta (7-10 días) debido a la constante agresión química y térmica. Por este motivo, requieren una alta capacidad de renovación y regeneración, que depende de la diferenciación de las células madres basales y de factores neurotróficos liberados por las fibras nerviosas aferentes. Estos factores también influyen en la diferenciación embrionaria y en el mantenimiento adulto de los botones; de hecho, la sección de las fibras aferentes provoca la degeneración rápida de los botones, aunque cuando regeneran inducen nuevos botones. La acción trófica de las fibras aferentes sobre los botones gustativos no la poseen otros nervios, y depende del contacto directo fibras-células y de la liberación de substancias neurotróficas (serotonina, sustancia P, CGRP, etc.).

La vía gustativa (Fig. 16.3)

El nervio facial, a través de sus ramas (los nervios cuerda del tímpano y petroso superficial mayor), inerva los botones gustativos de las papilas fungiformes y filiformes de la lengua y del paladar. Las fibras aferentes del nervio cuerda del tímpano llegan al tronco cerebral por varios caminos (Fig. 16.3): 1) las de las neuronas del ganglio geniculado llegan al bulbo raquídeo por el nervio intermedio; 2) las de las neuronas del ganglio petroso del nervio glosofaríngeo llegan al bulbo pasando por el ganglio geniculado y por el nervio petroso superficial mayor; 3) las de las neuronas del ganglio petroso llegan al bulbo pasando por el nervio cuerda del tímpano y por el ganglio ótico; y 4) las de las neuronas del ganglio semilunar alcanzan el tronco pasando por el ganglio geniculado, el nervio petroso superficial mayor y el ganglio esfenopalatino.

Los botones gustativos de las papilas caliciformes y foliadas de la región posterior de la lengua están inervados por el nervio lingual, rama del nervio glosofaríngeo, cuyas neuronas primarias se encuentran en el ganglio petroso inferior. Finalmente, los botones gustativos de la epiglotis, la laringe y el tercio superior del esófago están inervados por alguna rama del nervio vago (nervio laríngeo craneal con sus neuronas en los ganglios nodoso y yugular).

Todas estas fibras alcanzan el tronco del encéfalo (Fig. 16.3), sobre todo por la región anterior del núcleo del tracto solitario (región del núcleo gustativo de Nageotte),

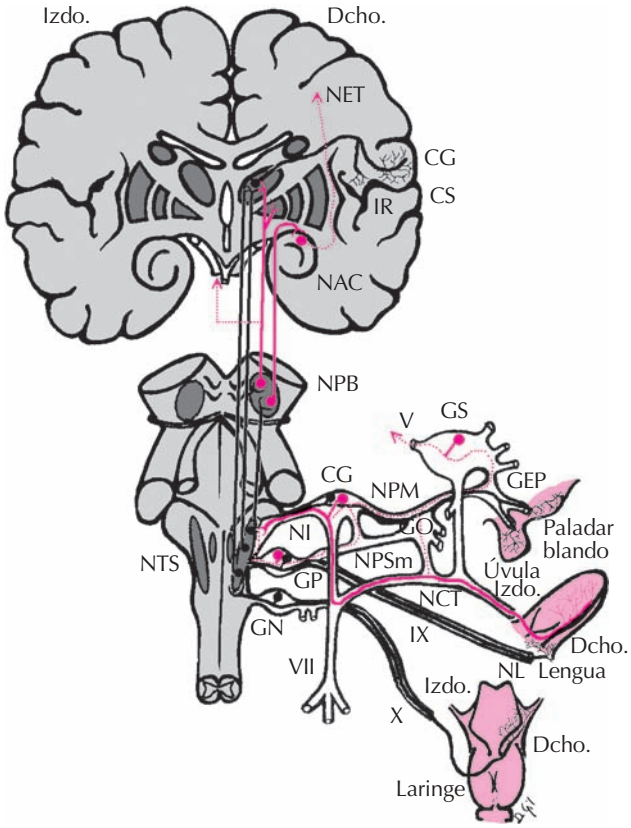


Figura 16.3. Esquema de la vía gustativa. Las líneas continuas indican las vías principales. Las líneas de puntos indican vías secundarias. (Adaptado de Orts Llorca, 1972). V: Nervio trigémino; VII: Nervio facial; IX: Nervio glosofaríngeo; X: Nervio vago; CG: Corteza gustativa; CS: Cisura de Silvio; GEP: Ganglio esfenopalatino; GG: Ganglio geniculado; GN: Ganglio nodoso; GO: Ganglio ótico; GP: Ganglio petroso; GS: Ganglio semilunar; IR: Ínsula de Reil; NAC: Núcleo amigdalino central; NET: Núcleo de la estría terminal; NCT: Nervio cuerda del tímpano; NI: Nervio intermedio; NL: Nervio lingual; NPB: Núcleo parabraquial; NPM: Nervio petroso superficial mayor; NPSm: Nervio petroso superficial menor; NTS: Núcleo del tracto solitario.

aunque algunos axones alcanzan el núcleo espinal del V par. El núcleo del tracto solitario recibe su nombre de las fibras gustativas. Es solitario porque es el único que después de entrar en el tronco cerebral se dirige hacia abajo, en vez de hacia arriba como los demás. En este núcleo hay dos poblaciones neuronales: las del gusto y las de la sensación de placer-palatabilidad, que proyectan al sistema límbico.

Las neuronas gustativas del núcleo del tracto solitario proyectan, por el lemnisco medial, hacia al tálamo ipsolateral, tanto en roedores como en felinos y primates. La proyección contralateral parece estar ausente en el hombre y los primates. Este fascículo ipsolateral está compuesto por fibras directas bulbotalámicas y fibras que proyectan sobre neuronas del núcleo parabraquial (Fig. 16.3), las cuales responden a la estimulación de botones gustativos

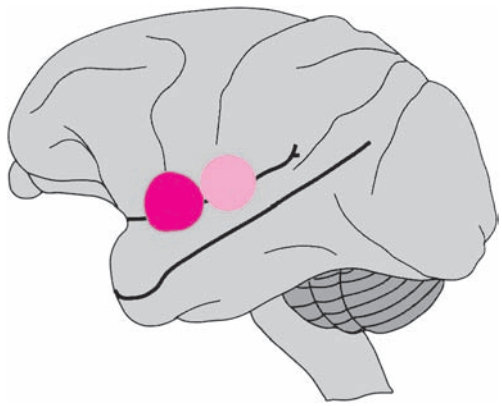


Figura 16.4. Áreas gustativas: área gustativa primaria (rosa); área gustativa secundaria (rojo). Adaptado de Burton y Bejamin, 1971. Orts-Llorca, 1972 y Pfaffmann y cols., 1977.

inervados por los nervios facial o glosofaríngeo. Esta proyección parece existir en el ratón, el hámster, el gato, algunos peces y, probablemente, en el hombre.

Las fibras de la vía gustativa establecen sinapsis en las células pequeñas (región parvocelular) del núcleo ventral posteromedial del tálamo. Estas neuronas son independientes de las neuronas sensitivas linguales. La vía gustativa mantiene su independencia, pero aquí se relaciona con otras neuronas implicadas en la alimentación. Desde el núcleo talámico parten las proyecciones corticales gustativas que tienen una distribución distinta entre especies, incluso entre los primates (Fig. 16.4) y el hombre. Casi todas las especies muestran una proyección sobre el córtex de la ínsula de Reil o su vecindad. En el ser humano, el área gustativa comprende parte de la circunvolución postcentral, la cara interna del opérculo frontal y la región anterior de la ínsula.

La vía descrita hasta ahora sería la de la información gustativa primaria, aunque también hay que considerar una segunda proyección o extratalámica. Se origina también en el núcleo del tracto solitario y pasa por el núcleo parabraquial. Desde allí se dirige hacia el área hipotalámica lateral, donde emite numerosas colaterales, y por la sustancia innominada y la cápsula interna alcanza el núcleo central de la amígdala, y llega al núcleo del lecho de la estría terminal. Estas fibras parecen estar implicadas en la sensación afectiva del gusto, en la recompensa (placer-palatabilidad y apetito-motivación) y en la aversión a los alimentos.

La vía gustativa tiene proyecciones reflejas que alcanzan diversos núcleos, entre otros, los núcleos secretores salivales, lo que explica que determinados estímulos gustativos puedan provocar variaciones del flujo salival.

NEUROFISIOLOGÍA DEL SISTEMA GUSTATIVO

Conceptos generales

La célula gustativa tiene dos superficies iónicas distintas: la superficie apical y las caras basolaterales (véase Fig. 16.2 *B*). En la superficie apical cada célula gustativa posee numerosos receptores y canales iónicos (Na^+, Ca^{2+} y K^+), y en las caras baso-laterales tiene canales y sistemas de intercambio iónico.

Las moléculas diluidas en la saliva activan receptores específicos de las células gustativas localizados en las microvellosidades superficiales. Las células gustativas realizan la transducción del estímulo químico en una señal eléctrica que será transmitida por la vía del gusto hasta la corteza cerebral. En la transducción quimicoeléctrica están implicados canales iónicos que presentan diferencias entre especies y entre tipos de células. La intensidad con que se percibe un sabor, sobre todo dulce o amargo, depende directamente del número de receptores que se active por unidad de superficie.

El proceso de quimiorrecepción, con independencia del sabor que se estudie, tiene varias etapas: 1) transducción del estímulo gustativo a corrientes de receptor en la célula gustativa, 2) propagación de las corrientes de receptor en la célula, y 3) transmisión sináptica de la señal desde la célula a las fibras aferentes.

Transducción en el receptor gustativo

El estudio con microelectrodos intracelulares ha permitido comprobar que las células receptoras gustativas (de peces, anfibios y mamíferos) tienen un potencial de reposo de -18 a -61 mV (ligado al paso de Na^+ y K^+ a través de membrana). El potencial de reposo no tiene relación con la actividad de los canales de Na^+ voltaje-dependientes (del ápex celular o de la superficie basolateral), ni con canales de Ca^{2+} o Cl^-, pero se suprime por bloqueantes de la bomba Na^+-K^+ y es sensible a la temperatura.

La estimulación con sustancias básicas como el ácido clorhídrico, la sacarosa, el NaCl o la quinina, provoca una despolarización lenta de la membrana celular dependiente de la intensidad del estímulo. Antes de comentar en detalle los efectos de la estimulación de las células gustativas con sustancias simples es necesario aclarar dos hechos: 1) cada célula responde sobre todo a un tipo de estímulo, pero puede responder otros, aunque con menor intensidad, y 2) el tipo de transducción que se comenta a continuación aparece con un estímulo único, ya que varios estímulos pueden bloquearse entre sí, como bloquea el NaCl, a bajas concentraciones, a la sacarosa.

1. Transducción de estímulos salinos (Fig. 16.5)

Las células gustativas responden a estímulos salinos (NaCl) con un potencial despolarizante: reducción de la resistencia de membrana y cambios a la conductancia al Na^+ y al Ca^{2+}. El mecanismo íntimo no se conoce del todo, aunque el potencial generado se debería a la entrada de Na^+ y Cl^- por canales catiónicos y aniónicos de la superficie apical y a la entrada de Na^+ por canales catiónicos basolaterales.

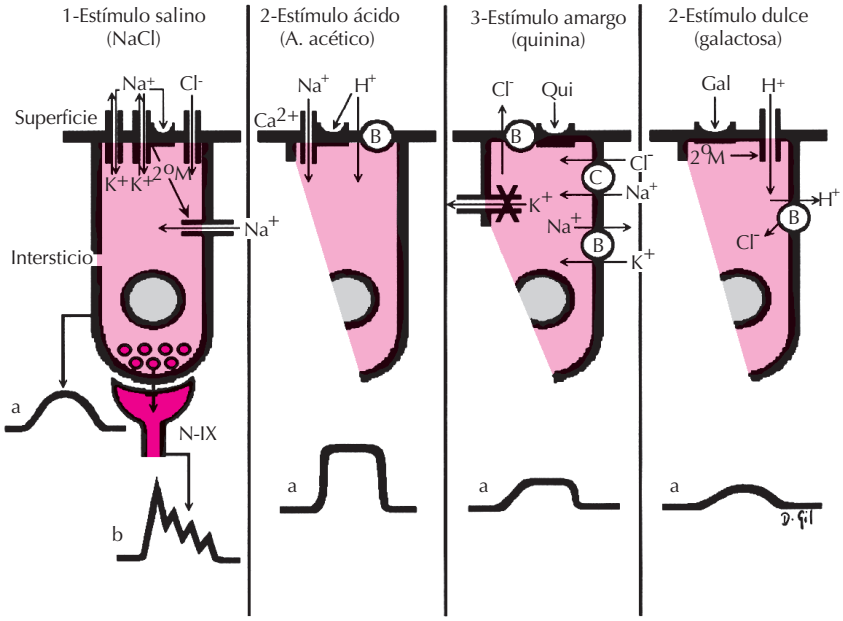


Figura 16.5. Esquema de la transducción de los diferentes estímulos gustativos. a: potencial de receptor; b: potencial de acción. N-IX: nervio glosofaríngeo (Modificado de Sato y cols. 1995).

2. Transducción de estímulos ácidos (Fig. 16.5)

El estímulo ácido se debe a la unión de un H^+ a un sistema de canal iónico para el Ca^{2+} (protón-dependiente), que permite el paso de Ca^{2+} y Na^+ al citoplasma. También podrían participar otros dos tipos de transporte electrogénico de protones (bomba de H^+ y canales de H^+).

3. Transducción de estímulos amargos (Fig. 16.5)

La quinina induce respuestas sobre las células gustativas que dependen de la especie animal. En roedores se reduce la conductividad de membrana al K^+ por un bloqueo de canales específicos dependiente del potencial de membrana. En anfibios, la despolarización celular derivada del uso de quinina es independiente del potencial de membrana, pero depende de la secreción pasiva de Cl^- por la membrana apical. Esta secreción parece secundaria al acúmulo previo de Cl^- en el citoplasma por un cotransportador de Na^+ y Cl^- de la pared basolateral de las células. Al tiempo una bomba Na^+/K^+ en la pared basolateral controla el acúmulo de Na^+ intracelular.

4. Transducción de estímulos dulces (Fig. 16.5)

El estímulo dulce genera un potencial de receptor despolarizante por la entrada de protones a través de canales ligados a receptores para glúcidos, situados en la membrana celular apical. La entrada de protones provoca un notable descenso del pH intracelular, que debe ser regulado por una bomba dependiente de Cl^-.

5. Transducción de estímulos acuosos en las células gustativas

El fenómeno denominado "respuesta al agua" es la descarga del nervio glosofaríngeo cuando se estimula con agua la superficie del botón gustativo. Este fenómeno, descubierto por Zotterman en 1949, ha sido descrito en insectos, peces, anfibios y mamíferos. Es un mecanismo de defensa que provoca el cierre inmediato de la cavidad oral, evitando cambios en la composición de la saliva. Participan dos tipos de células gustativas que se despolarizan al contacto acuoso: las dependientes de Cl (70%), que segregan Cl^- por la superficie apical, y las independientes de Cl^-(30%), que se despolarizan por bloqueo de los canales de potasio de la pared basolateral celular.

Neurotransmisión en el receptor gustativo

La despolarización celular permite la liberación de diversas sustancias neuroactivas, que actúan sobre las fibras postsinápticas remitiendo el mensaje a la vía gustativa.

1. Serotonina. Se encuentra en receptores gustativos de anfibios y mamíferos, pero en estructuras diferentes: en los anfibios se encuentra en las células de Merkel o basales modificadas, mientras que en los mamíferos se encuentra sobre todo en fibras eferentes que llegan al botón gustativo (al menos en los monos).

La serotonina es un modulador del receptor gustativo, y su liberación, dependiente de Ca^{2+}, depende de la despolarización celular. La perfusión de serotonina en el receptor gustativo incrementa la actividad espontánea del

nervio glosofaríngeo. La serotonina bloquea la percepción gustativa hiperpolarizando la membrana de las células receptoras. No obstante, la serotonina parece incrementar la respuesta de algunas células al estímulo gustativo, mientras que reduce la respuesta de otras. Los fármacos interactúan con la serotonina (imipramina, cloroimipramina, fluoxetina [Prozac], litio, buspirona, propranolol, amilorida, etc.) provocan disgeusia y alteraciones del sabor de los alimentos.

2. Catecolaminas. Algunas células gustativas podrían recaptar y liberar noradrenalina, por lo que algunos autores la han considerado un neurotransmisor primario. También se ha aceptado la presencia de noradrenalina en fibras intragemales y de adrenalina en fibras perigemales que proceden de los plexos perivasculares (véase Fig. 16.2 *B*). La estimulación simpática y la administración de adrenalina aumentan la respuesta gustativa de los nervios cuerda del tímpano y glosofaríngeo.

3. Aminoácidos: glutamato y GABA. En el receptor gustativo se han identificado fibras nerviosas que contienen glutamato, neurotransmisor excitador, y GABA, neurotransmisor inhibidor. Aunque células receptoras gustativas y células del epitelio lingual incorporan glutamato y GABA, esto parece deberse a que ambos aminoácidos participan en el metabolismo celular. El GABA parece inhibir la actividad del nervio glosofaríngeo a la estimulación salina.

4. Péptidos. En diversos mamíferos se han identificado sustancia P, CGRP, CCK, galanina, péptido relacionado con la gastrina, somatostatina, neuroquinina, NPY y VIP en las fibras eferentes. El VIP podría encontrarse además en las células receptoras. Dichos péptidos parecen actuar como neuromoduladores. La administración de CCK incrementa la actividad del nervio cuerda del tímpano a los estímulos dulce, salado y amargo, mientras que la sustancia P la incrementa con estímulos salado y ácido.

5. Acetilcolina en el receptor gustativo. Parece encontrarse en fibras y células receptoras de los botones gustativos. La administración tópica de ACh sobre la lengua incrementa la actividad del nervio glosofaríngeo, y la aplicación de curare inhibe su actividad, sobre todo ante estímulos ácido o salino. Su concentración lingual se reduce mucho con la sección del nervio glosofaríngeo.

Neurofisiología de la vía gustativa

La liberación de neurotransmisores provoca la aparición de potenciales de acción (en forma de trenes de impulsos) en las fibras aferentes gustativas. Desde el estímulo de la célula receptora hasta la aparición del potencial de acción pasan, al menos, 14 ms.

Las fibras gustativas aferentes transportan información sobre la intensidad (mayor intensidad y frecuencia de los trenes de impulsos) y el tipo (cualidad) de estímulo. El análisis cualitativo es mucho más complejo, ya que cada fibra responde con trenes de impulsos a estímulos producidos por los cuatro gustos básicos, aunque con preferencia para uno concreto. Por tanto, se excluye la existencia de vías totalmente independientes para cada tipo de estímulo. De hecho, se puede considerar una distribución de sensibilidad relativa para los estímulos básicos (a nivel de umbral) entre los nervios cuerda del tímpano y glosofaríngeo:

ESTÍMULO	CUERDA DEL TÍMPANO	GLOSOFARÍNGEO
Sacarosa...	*25%*	*10%*
ClNa.....	*53%*	*5%*
ClH.....	*21%*	*62%*
ClHQ.....	*1%*	*23%*

Estos estudios sugieren que a nivel periférico se realiza una discriminación burda del tipo gustativo que se completa a nivel central con la discriminación fina, que se basaría en la comparación de patrones de actividad generados en las fibras del nervio.

Fisiología de las proyecciones gustativas centrales

El conocimiento de los distintos núcleos es muy parcial y se ha obtenido de especies que, a veces, no son superponibles. Las fibras de las neuronas que inervan los botones gustativos proyectan sobre las neuronas del núcleo del tracto solitario que, al menos en la rana, existen seis tipos funcionales. Los tipos I, II, III y IV responden a uno, dos, tres o los cuatro estímulos básicos, respectivamente. Las neuronas del tipo V tienen inhibición de su actividad espontánea por estímulos linguales, mecánicos o gustativos. Las de tipo VI sólo responden a estímulos mecánicos. Las sensibilidades mecánica y química convergen sobre muchas neuronas de este núcleo, lo que sugiere una interacción de estas dos sensibilidades durante la alimentación, etc.

Las neuronas del núcleo parabraquial de la rata responden un 72% al ClNa, un 59% al ClH, un 50% a la sacarosa y un 41% a la quinina. Las proyecciones de este núcleo sobre el tálamo tienen una significación funcional muy distinta. Mientras que las que pasan por el núcleo ventral posteromedial (VPM) del tálamo llevan información a la corteza gustativa, las que van por el núcleo centromediano parafascicular (CM-PF) envían información mecánica y de sabores intensos a la corteza no gustativa. En monos despiertos, el estudio con electrodos implantados ha permitido demostrar que al menos el 10% de las neuronas gustativas talámicas se activaba con un solo tipo de estímulo gustativo, otras lo hacían sólo a estímulos mecánicos, etc.

Las áreas de proyección para las modalidades sensoriales de la lengua están separadas en la corteza cerebral. Las neuronas sensibles a estímulos táctiles se localizan en la región anterior del área somatosensorial, mientras que las gustativas se encuentran delante y en la corteza insular posterior (agranular), y las termosensibles están en la zona de transición entre la corteza insular granular y agranular.

La corteza gustativa insular recibe aferentes talámicos que proyectan a las capas I y VI y axones del núcleo parabraquial. Las neuronas de la corteza insular proyectan sus axones a otras áreas cerebrales: al área talámica del gusto, a la corteza insular contralateral, a la formación reticular y a amígdala. Los primates con lesiones de las áreas cerebrales del gusto muestran disminución (hipogeusia) o ausencia (ageusia) de esta sensación.

La corteza insular gustativa está integrada en la corteza insular o "corteza visceroautónoma" por ser la integradora, aparte del gusto, de la sensibilidad vagal visceral, la olfacción, la respiración y la circulación sanguíneas. Las fibras corticofugales que van de la corteza insular a la formación reticular intervienen en los movimientos orolinguales y en la secreción de la saliva.

Psicofisiología. Diferencias familiares, sexuales y culturales en el sentido del gusto

El sentido del gusto establece relaciones interoceptivas con otros sistemas sensoriales que permiten: la discriminación de tipo e intensidad del estímulo, la integración de respuestas cerebrales complejas (memoria y aprendizaje) y respuestas de tipo emocional. Estas funciones de integración tienen lugar en el tronco del encéfalo y en el sistema límbico.

El control global de la ingestión se realiza en el área postrema (suelo del cuarto ventrículo), que está en relación anatómica íntima con el centro del vómito y del rechazo de las substancias tóxicas. En el área postrema confluyen todas las informaciones sensoriales: visual, auditiva, olfativa, gustativa y oral, y allí se relacionan con el recuerdo de los efectos finales de la ingestión (efectos tóxicos, nutrición). Una lesión en el área postrema produce hipofagia, hipodipsia y pérdida de peso, así como falta de rechazo a productos tóxicos.

En la vía hipotálamo-límbica converge la información olfativa y gustativa. El área hipotalámica lateral (con sistemas de catecolaminas y serotonina) participa en la selección de la dieta (dietas hiperproteicas, dietas de estrés, aversión a los alimentos, etc.), en el ritmo circadiano de la ingesta, en las diferencias sexuales, etc. El placer (palatabilidad) o la aversión por los alimentos depende de sistemas opioides y GABA-benzodiazepinas de los núcleos gustativos del tronco del encéfalo y del circuito de la sustancia innominada al núcleo pálido. La hiperfagia, derivada de la palatabilidad, dependería de sistemas GABA-benzodiazepinas de las neuronas del núcleo paraventricular. Estos sistemas están controlados por fibras opioides del telencéfalo. Sin embargo, el apetito parece depender de sistemas dopaminérgicos meso-telencefálicos, el núcleo accumbens y el núcleo central de la amígdala.

La percepción de determinados estímulos gustativos parece estar genéticamente determinada. El test más utilizado es el de la feniltiocarbamida (sustancia amarga) que permite discriminar familias sensibles, con un alelo de carácter dominante (Tt), o insensibles (tt). Los individuos homocigóticos (TT) tendrían una mayor sensibilidad que los heterocigóticos (Tt).

Las diferencias sexuales son muy importantes; las mujeres son mucho más sensibles que los hombres a la percepción gustativa. Las mujeres tienen más papilas fungiformes y mayor densidad de botones gustativos por unidad de área que los hombres. Sin embargo, estas diferencias sexuales cambian entre grupos raciales: en los árabes son muy pequeñas, mientras que en los galeses son muy grandes. Por último, se han observado modificaciones del gusto a lo largo de la vida de difícil justificación morfofuncional.

BIBLIOGRAFÍA

Bartoshuk LM, Duffy VB, Miller IJ. PTC/PROP Tasting: anatomy, psychophysics and sex effects. *Physiol Behav* 1994; 56:1165-1171.

Hanamori T, Miller IJ, Smith DV. Taste responsiveness of hamster glossopharyngeal nerve fibers. En: Roper SD, Atena J. (ed.). *Olfaction and taste IX*. New York, Ann New York Acad Sci, 1987; 510:338-341.

Henning H. Psycologische Studien au Geschmackssinn. *Handbh Biol Arbeitsmeth* 1922; 6A: 627-740.

Ishiko N, Hanamori T, Smith DV. Gustatory, thermal and mechanical responses of cells in the nucleus tractus solitarius of the frog. En*:* Roper SD, Atena J. (ed.). *Olfaction and taste IX*. New York, Ann New York Acad Sci, 1987; 510:378-380.

Nagai T, Kim DJ, Delay RJ, Roper SD. Neuromodulation of transduction and signal processing in the end organs of taste. *Chem Senses* 1996; 21:353-365.

Orts-Llorca F. Anatomía Humana Tomo 2. Madrid, Edit. Científico Médica, 1972.

Ossenkopp KP; Eckel LA. Toxin-induced changes in taste reactivity and the role of the chemosensitive area postrema. *Neurosci Biobehavior Revs* 1995; 19:99-108.

Pfaffmann C. Gustatory afferent impulses. *J Cell Comp Physiol* 1941; 17:243-258.

Royer S, Kinnamon JC. Ultrastructure of mouse foliate taste buds: synaptic and nonsynaptic interactions between taste cells and nerve fibers. *J Comp Neurol* 1988; 270:11-24.

Sato T, Okada Y, Miyamoto T. Molecular mechanisms of gustatory transductions in frog taste cells. *Prog Neurobiol* 1995; 46:239-287.

Yamaguchi S. The umami taste. En: Boudreau JC. (ed.). *Food taste chemistry.* Washington, Am Chem Soc Washington, 1979; 33-51.

Yamamoto T. Cortical organization in gustatory perception. En: Roper SD, Atena J (eds.). *Olfaction and taste IX*. New York, Ann New York Acad Sci, 1987; 510: 49-54.

Zotterman Y. The response of the frog's taste fibres to the application of pure water. *Acta Physiol Scand* 1949; 18:181-189.

Parte IV

Fisiología de la sangre

CAPÍTULO 17

Propiedades de la sangre.

CAPÍTULO 18

Fisiología del eritrocito.

CAPÍTULO 19

Hematopoyesis.

CAPÍTULO 20

Fisiología de los granulocitos.

CAPÍTULO 21

Bases celulares y moleculares del sistema inmunitario.

CAPÍTULO 22

Bases funcionales de la respuesta inmunitaria.

CAPÍTULO 23

Fisiología de la hemostasia.

Capítulo 17

Propiedades de la sangre

Raúl Izaguirre Ávila

- Introducción
- Composición de la sangre
- Funciones de la sangre
- Hemorreología
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La sangre es un líquido complejo, en constante movimiento gracias a la función circulatoria, cuyo color varía del rojo claro y brillante al rojo oscuro o negruzco dependiendo de su estado de oxigenación, y que se encuentra contenido en los vasos sanguíneos y en las cavidades cardíacas. Se trata de una mezcla espesa, compuesta por una porción líquida llamada *plasma*, en la que se encuentran en suspensión 3 tipos de elementos celulares: los glóbulos rojos, también llamados eritrocitos, rubrocitos o hematíes, los glóbulos blancos o leucocitos y las plaquetas o trombocitos. Los elementos formes representan aproximadamente el 45 % del volumen total de la sangre, fracción que se conoce con el nombre de *hematocrito*. El plasma ocupa el restante 55 %, porción que se denomina *plasmacrito*.

COMPOSICIÓN DE LA SANGRE

Al colocar una muestra de sangre en un tubo de vidrio que contenga un anticoagulante, como el citrato de sodio o el ácido etilen-diamino-tetra-acético (EDTA), al cabo de cierto tiempo se observa cómo la sangre se separa en dos grandes componentes. En la parte inferior del tubo se sedimentan los eritrocitos, formando una porción de color rojo oscuro. Sobre ella se distingue una delgada capa blanquecina, que corresponde a los leucocitos, y sobre la cual se sitúa otra capa de color grisáceo y aspecto mucoide, que corresponde a las plaquetas. Todo este conjunto se denomina hematocrito. La porción líquida es el plasma. Si colocamos la sangre en un tubo sin anticoagulante, ésta rápidamente se coagula y pasado cierto tiempo queda un sobrenadante de color pajizo transparente, al que denominamos suero. Éste el remanente del plasma después de haberse consumido el fibrinógeno y los factores II, V y VIII, y es rico en serotonina, producto de la liberación de la activación plaquetaria (Fig. 17.1).

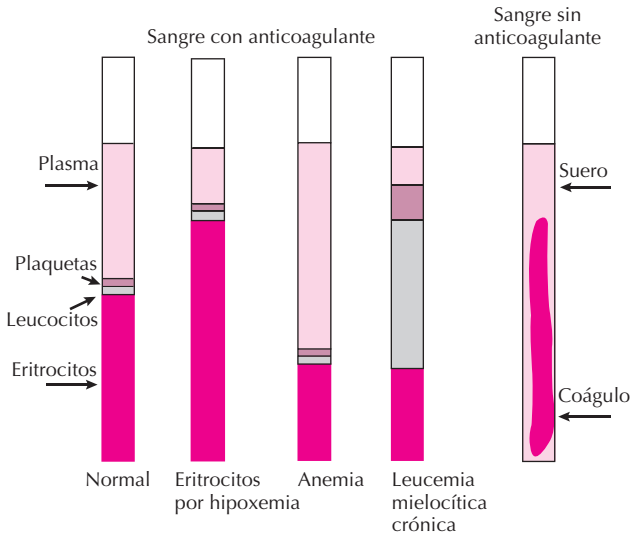


Figura 17.1. Cuando se coloca sangre en un tubo con anticoagulante, se puede observar la separación de sus componentes. En condiciones normales los elementos celulares ocupan el 45%. En casos de aumento de la masa eritrocítica, se incrementa el hematocrito, mientras que en situaciones de anemia disminuye. Los leucocitos y las plaquetas aumentan en la leucemia granulocítica crónica. Cuando la sangre se coloca sin anticoagulante, se forma un coágulo amorfo en el que quedan incluidos todos los elementos celulares. El sobrenadante se denomina suero y contiene los mismos componentes del plasma, excepto las proteínas de la coagulación.

Plasma

El plasma representa aproximadamente el 5% del peso corporal total, alrededor de 3500 mL en un hombre de 70 kg; tiene una densidad de 1.8 en relación con el agua y una osmolaridad de aproximadamente 300 mOs.

El principal componente del plasma es el agua, que constituye del 90 al 92%. En ella se encuentran disueltas diversas sustancias: iones minerales (sodio, potasio, calcio, magnesio, cloruro, yodo, hierro, bromo, zinc, magnesio, manganeso, cobre y otros), moléculas inorgánicas (cloruros, sulfatos, carbonatos, fosfatos y otros), moléculas orgánicas: carbohidratos (glucosa, ácido láctico), lípidos (colesterol, triglicéridos, fosfolípidos, ácidos grasos), aminoácidos, proteínas (albúmina, globulinas, proteínas de la coagulación, proteínas del complemento, apolipoproteínas y otras), productos del catabolismo de proteínas (ácido úrico, urea, creatina, creatinina), pigmentos derivados del catabolismo de la hemoglobina (bilirrubinas) y otras, como carotenos, enzimas (transaminasas, deshidrogenasas, lipasas, proteinasas, fosfatasas, amilasas y otras), proteínas especializadas de transporte (apoproteínas, ferritina, transferrina, transcobalaminas, ceruloplasmina, haptoglobinas, hemopexina), etc. Las moléculas más grandes y complejas, como las proteínas y los lípidos, forman una suspensión coloidal. El plasma tiene un color amarillo claro, debido a la bilirrubina, y un matiz opalescente que proporcionan los lípidos. En condiciones normales es transparente, pero según la concentración de bilirrubinas, lípidos y hierro, su color puede variar. Por ejemplo, en la deficiencia de hierro es más claro, casi como el agua; en la insuficiencia hepática es ictérico; en la anemia hemolítica intravascular es rojizo; mientras que en situaciones de incremento de lípidos adquiere un aspecto lechoso. La Tabla 17.1 resume los componentes del plasma. A continuación se describen los de mayor importancia.

Proteínas

El plasma contiene aproximadamente 7 g/dL de proteínas. La mayoría de ellas se sintetizan en el hígado y otras en el sistema inmunitario y otros tejidos. Las paredes endoteliales son relativamente impermeables a las proteínas del plasma. En los capilares, las proteínas ejercen una presión osmótica de aproximadamente 25 mm de Hg, que

Tabla 17.1. Componentes del plasma

Nombre	PM	Concentración	Función
PROTEÍNAS			
Proteínas de transporte			
Albúmina	66 000-68 000	37-55 g/L	Presión coloidosmótica. Transporta ácidos grasos, bilirrubinas e iones metálicos (Ca, Cu, Zn), glutatión, cisteína, hem y moléculas hidrófobas.
Prealbúmina	55 000	0.25-0.45 g/L	Transporta T_3 T_4 se une a la PTR.
Proteína transportadora de retinol	21 000	0.03 a 0.06 g/L	Une y transporta retinol (vitamina A).
Globulina transportadora de tiroxina	54 000	0.01-0.03 g/L	Transporta T_3 y T_4.
Transcortina	55 700	0.015-0.02 g/L	Une y transporta cortisol.
Globulina transportadora de hormonas sexuales	65 000	M: 0.001-0.012 g/L F: 0.003-0.015 g/L	Transporta testosterona y estradiol.
Proteína transportadora de vitamina D	50 800	0.2-0.55 g/L	Une y transporta vitamina D_3.
Ceruloplasmina	132 000	250-470 μg/L	Transporta cobre.
Transferrina (siderofilina)	79 550	2.3-4.3 g/L	Transporta hierro.
Ferritina	450 000	M: 30-220 μg/L F: 20-110 μg/L	Almacena hierro.
Haptoglobinas	86 000-200 000	0.3-3.2 g/L	Une Hb libre. Evita la pérdida de hierro por la orina.
Hemopexina	60 000	0.5-1.15 g/L	Se une al hem y conserva hierro.
Transcobalamina I	65 000	trazas	Unión rápida de vitamina B_{12}.
Transcobalamina II	53 900	Menor 25 ng/L	Une y transporta vitamina B_{12}.
Inmunoglobulinas			
Inmunoglobulina G (IgG)	150 000	8-17 g/L	Anticuerpos específicos contra bacterias, virus y toxinas.
Inmunoglobulina A (IgA)	160 000	M: 1-4.9 g/L F: 0.85-4.5 g/L	Subclases de anticuerpos.
Inmunoglobulina M	971 000	M: 0.5-3.2 g/L F: 0.6-3.7 g/L	Anticuerpos tempranos.
Inmunoglobulina D	175 000	<0.15 g/L	Anticuerpos.
Inmunoglobulina E	190 000	<0.0003 g/L	Anticuerpos.
Proteínas del sistema del complemento			
C1q	410 000	0.05-0.25 g/L	Participa en la vía clásica.
C1r	166 000	0.025-0.1 g/L	Activa C1s.
C1s	83 000	0.05-0.1 g/L	Activa C4 y C2.
C2	102 000	0.01-0.08 g/L	Convertasa de C3 y C5.
C3	185 000	0.5-0.9 g/L	Opsonización y quimiotaxis. Anafilotoxina.
C4	200 000	0.1 -0.4 g/L	Anafilotoxina. Convertasa de la vía clásica.
C5	185 000	0.04-0.15 g/L	Anafilotoxina. Ouimiotaxis. Ataque de membranas.
C6	104 800	0.04-0.08 g/L	
C7	92 400	0.05-0.08 g/L	Complejo de ataque a membranas.
C8	163 000	0.04-0.08 g/L	
C9	71 000	0.05-0.25 g/L	
Factor B (Proactivador de C3 o β_2-glucoproteína 11)	90000	0.1-0.4 g/L	Activador en la vía alternativa.
Factor D (Convertasa del proactivador de C3)	24 000	aprox. 0.01 g/L	Activador en la vía alternativa.
Properdina	220 000	0.01-0.03 g/L	Regulador de la vía alternativa.
Factor I (Inactivador de C3b)	90 000	0.025-0.05	Proteólisis de C3b, C4b, C5b.
Proteína fijadora de C4	540 000	0.18-0.32 g/L	Escinde C4b. Transporta proteína S de la coagulación.
Proteínas de la coagulación y fibrinólisis			
Fibrinógeno	340 000	2-4 g/L	Precursor de la fibrina.
Protrombina	72 000	0.05-0.1 g/L	Precursor de la trombina.
Factor V (proacelerina)	330 000	<0.03 g/L	Cofactor en el complejo de la protrombinasa.

PM: peso molecular; M: masculino; F: femenino.

(Continúa)

Tabla 17.1. ***(Continuación)***

Nombre	PM	Concentración	Función
Factor VII (proconvertina)	48 000	< 0.001 g/L	Coactivador en la vía extrínseca.
Factor VIII (antihemofílico)	92 000	<0.001 g/L	Cofactor en el complejo activador del factor X.
Factor de von Willebrand	1 000 000	0.005 a 0.01 g/L	Adhesividad plaquetaria.
Factor IX (factor Christmas)	51 800	0.005 a 0.01 g/L	Activación del factor X.
Factor X (Stuart Power)	59 000	0.005-0.01 g/L	Activador de la protrombina.
Factor XI. Antecedente tromboplastínico del plasma	130 000	0.004-0.006 g/L	Activa el factor IX.
Factor XII (factor de Hageman)	76 000	0.015-0.05 g/L	Activa el factor XI, calicreína, sistema fibrinolítico y sistema del complemento.
Factor XIII (estabilizador de la fibrina)	320 000	0.01-0.04 9/L	Estabiliza el coágulo.
Quininógeno de alto peso molecular (factor de Fitzgerald)	197 000	aprox. 0.09 g/L	Participa en la activación de la fase de contacto de la coagulación.
Precalicreína (factor de Fletcher)	95 000	0.09-0.11 g/L	Participa en la activación de la fase de contacto de la coagulación.
Plasminógeno	91 000	0.06-0.25 g/L	Genera plasmina que disuelve el coágulo.
Proteína C	62 000	aprox. 0.001 g/L	Inactiva los factores Va y VIIa.
Proteína S	69 000	trazas	Cofactor de la proteína C.
Inhibidores			
α_1-Antitripsina	54 000	1.4-3.2 g/L	Inhibe proteinasas de serina y la elastasa de los polimorfonucleares.
α_1-Antiquimotripsina	68 000	0.3-0.6 g/L	Inhibe la catepsina G y la quinasa de los mastocitos.
Inhibidor de tripsina inter-α	160 000	0.2-0.7 g/L	Inhibe la tripsina y proteinasas de secreción.
Antitrombina III	58 000	0.22-0.39 g/L	Inhibe los factores IIa, Xa, XIIa, IXa, XIa y calicreína.
Cofactor II de heparina	65 000	0.090 μg/L	Inhibe la trombina a dosis altas de heparina.
Inhibidor de la α-tiol-proteinasa	90 000-167 000	0.3-0.5 g/L	Inhibe las catepsinas.
Inactivador de C1	104 000	0.15-0.35 g/L	Inhibe componentes del complemento, calicreína y plasmina.
α_2-Macroglobulina	725 000	M: 1.2-2.7 g/L F: 1.4-3.2 g/L	Inhibe a la mayoría de las endoproteinasas (coagulación, fibrinólisis y complemento).
α_2-Antiplasmina	65 000	0.04-0.08 g/L	Inhibe a la plasmina y calicreína.
Cistatina C	11 500	trazas	Inhibe proteinasas de cisteína.
Apolipoproteínas			
Apo-A-1	28 000	1.15-2.1 9/L	Estabiliza a la prostaciclina. Reduce la agregación plaquetaria.
Apo-A-2	17 440	0.26-0.66 g/L	Participa en las lipoproteínas de alta densidad.
Apo-B-48	250 000	variable	Transporte de lípidos.
Apo-B100	514 000	0.65-1.55 g/L	Transporte de colesterol.
Apo-C-I	6 630	0.04-0.06 g/L	Activa la lecitín-colesterol acetil-transferasa.
Apo-C-II	8 824	0.03-0.05 g/L	Activa las lipoproteín-lipasas.
Apo-C-III	8 764	0.12-0.16 g/L	Modula la lipoproteín-lipasa.
Apo-E	34 145	M: 0.02-0.06 g/L	Remoción de lípidos en el hígado.
—	—	F: 0.015-0.04 g/L	
Apo (a)	aprox. 280 000	0.01-1.4 g/L	Desconocida. Compite con el plasminógeno.
Apolipoproteína amiloide sérica A	11 685	<0.001 g/L	Desconocida.
Otras proteínas			
α-Fetoproteína	66 300	< 10 μg/L	Algunas fracciones unen estrógenos. Transporta triptófano, Cu y bilirrubinas.

(continúa)

Tabla 17.1. ***(Continuación)***

Nombre	PM	Concentración	Función
α_1-Glucoproteína ácida (oroso-mucoide)	41 000	M: 0.50-1.3 g/L F: 0.4-1.2 g/L	Inactiva hormonas y algunos fármacos. Inmunosupresor. Modifica la adhesividad plaquetaria.
Proteína amiloide P del suero	233 000-308 000	0.035-0.075 g/L	Forma parte de los depósitos de amiloide.
Glucoproteína α_2-HS	50 000	0.4-0.85 g/L	Componente de la matriz ósea y dental. Disminuye la inmunidad celular. Propiedades opsonizantes.
Fibronectina	440 000	0.25-0.4 g/L	Adhesión celular. Se une a heparina, colágeno, fibrina. Opsonización. Elimina endotoxinas.
Proteína C reactiva	aprox. 110 000	< 0.005 g/L	Activa el complemento.
β_2-Microglobulina	11 800	0.001-0.003 g/L	Componente del sistema HLA.
α_1-Microglobulina	31 000	0.02-0.05 g/L	Inmunosupresión. Une moléculas lipofílicas.
Enzimas			
Aldolasa			Forma di-hidroxi-acetona y 3-fosfatogliceraldehído a partir de fructosa1,6-difosfato.
Gamma-glutamil-transpeptidasa			Cataliza reacciones de hidrólisis, transpeptidación externa o interna de aminoácidos, di y tripéptidos.
Deshidrogenasa láctica	135 000-432 000	H: 63-155 U M: 62-131 U	Cataliza la formación de ácido pirúvico a partir de ácido láctico. Refleja daño de células hepáticas, cardíacas y musculares.
Transaminasa glutámico oxalacética		13-55 U/mL	Cataliza reacciones de transaminación.
Transaminasa glutámico pirúvica		H: 12-53 U M: 6-40 U	Cataliza la formación de ácido pirúvico a partir de L-alanina y ácido cetoglutárico.
Piruvatoquinasa	205 000		Cataliza la formación de piruvato.
Creatina-fosfoquinasa		H: 7-57 Ul/L M: 6-35 U I/L	Cataliza la formación de fosfato de creatina a partir de creatina más ATP.
Galactosa-1-fosfato-uridil transferasa			Cataliza la formación de glucosa-1fosfato a partir de galactosa-1-fosfato.
Lipasa		< 1.5 U	Cataliza la hidrólisis de los α-ésteres en los triglicéridos para formar β-monoglicéridos y ácido grasos.
Colinesterasa	80 000-260 000		Cataliza el metabolismo de la acetilcolina.
Fosfatasa alcalina	4-17 U		Cataliza la hidrólisis de ésteres ácidos monofosfóricos en pH alcalino.
Fosfatasa ácida		0.15-0.31 Ul/L	Hidroliza los ésteres del ácido fosfórico en pH ácido.
5'nucleotidasa		0-1.6 U	Hidroliza los 5'nucleótidos.
Amilasa	45 000	40-140 U/100 mL	Hidroliza oligosacáridos, polisacáridos, almidones y glucógeno.
Lisozima	14 500	2.8-8 µg/mL	Hidroliza el ácido N-acetil-murámico y N-acetil-glucosamina de las bacterias.
Leucina-aminopeptidasa		8-22 mU/mL	Hidroliza el grupo carboxilo de los residuos de lisina.
LÍPIDOS			
Colesterol		50-240 mg/dL	
Triglicéridos		0-165 mg/dL	
Lipoproteínas de baja densidad-colesterol		8-182 mg/dL	
Lipoproteínas de alta densidad-colesterol		1-60 mg/dL	
Lipoproteínas de muy baja densidad-colesterol		6-42 mg/dL	

(continúa)

Tabla 17.1. ***(Continuación)***

Nombre	PM	Concentración	Función
ELECTRÓLITOS			
Aniones			
Total de aniones		159 mEq/L	
Sodio		140 mEq/L	Contribuye a la osmolaridad plasmática y a regular el volumen.
Potasio		3.5-5 mEq/L	Mantiene el potencial transmembrana y mantiene la osmolaridad intracelular.
Calcio		8.5-10 mg/L	Coagulación de la sangre. Permeabilidad y estabilidad de membranas. Contracción muscular. Cofactor en reacciones enzimáticas.
Magnesio		1 mEq/L	Estabiliza las membranas excitables. Cofactor en reacciones enzimáticas.
Manganeso		Trazas	Componente de enzimas que participan en la síntesis de lípidos y metabolismo de purinas y pirimidinas.
Hierro		60-130 μg/dL	Síntesis de hemoglobina, mioglobina y algunas enzimas.
Zinc		15 mmol/L	Componente de enzimas, como la anhidrasa carbónica.
Cobre		81-147 μg/dL	Componente de diversas enzimas que participan en reacciones de oxidorreducción.
Cobalto		Trazas	Componente de la cianocobalamina (vitamina B_{12}).
Molibdeno		Trazas	Componente de la enzima xantina-oxidasa.
Vanadio		Trazas	Participa en el metabolismo de lípidos.
Cromo		Trazas	Participa en funciones de la insulina.
CATIONES			
Cloruro		110 mEq/L	Participa en el matenimiento de la presión osmótica y el pH.
Fosfato		6 mEq/L	Metabolismo de nutrientes, ATP. Amortiguador sanguíneo.
Carbonato		24-26 mEq/L	Equilibrio ácido-base.
Sulfato		1 mEq/L	Equilibrio ácido-base.
Yoduro			Componente en las hormonas tiroideas.
Otros nutrientes			
Folatos	6-21 ng/mL		Participa en las funciones de división y maduración celular.
Hidroxicobalamina	150-1150 pg/mL		Participa en las funciones de división y maduración celular.
Carotenos	50-250 μg/dL		Precursor del retinol.

Sustancias de desecho	Valores de referencia
Ácido úrico	2.5-8 mg/dL
Nitrógeno ureico	8-26 mgldl
Creatinina	0.5-1.5 mg/dL
Bilirrubina	< 1.5 mgldl
Bilirrubina directa	< 0.5 mg/dL
Bilirrubina indirecta	< 1.0 mgldl

tiende a mantener el agua dentro de la sangre, propiedad conocida como presión oncótica del plasma. Las proteínas son responsables del 15% de la capacidad amortiguadora del plasma, debido a la ionización de los grupos amino y carboxiterminal, que al pH normal de la sangre (7.4), se encuentran en su mayoría en forma aniónica. Las proteínas plasmáticas se pueden clasificar por su separación en la ultracentrifugación de acuerdo con su peso molecular, así

como por su movilidad electroforética. Durante una electroforesis, las proteínas se separan en varias bandas, que desde el extremo anódico al catódico se clasifican en albúmina y globulinas α_1, α_2, β y γ.

Al observar una electroforesis de proteínas plasmáticas (Fig. 17.2), puede verse un pico más alto que corresponde a la albúmina y que representa aproximadamente el 50 al 65% del total de proteínas. El extremo anódico de esta primera banda se denomina fracción prealbúmina y está integrada por complejos de prealbúmina y proteína transportadora de retinol. La fracción α_1 de las globulinas constituye del 2 a 3% y está formada en su mayoría por α_1-antitripsina y cantidades menores de otras proteínas, como α-fetoproteína. La fracción α_2 representa del 8 al 11% y contiene ceruloplasmina, α_2-macroglobulina, α_2-antiplasmina, haptoglobina, inhibidor de tripsina inter-α y otras proteínas transportadoras de hormonas y metales. La fracción β constituye del 8 al 13% y contiene 3 proteínas importantes: transferrina, C3 y β-lipoproteína o lipoproteína de baja densidad, así como otras proteínas del complemento, proteína C reactiva, hemopexina y microglobulina, proteínas enzimáticas y hormonas. La fracción γ representa del 9 al 17% de las proteínas plasmáticas y contiene principalmente inmunoglobulina G. No todas las inmunoglobulinas se encuentran en esta fracción, sino que pequeñas cantidades de IgA, IgM e IgG también se encuentran en otras fracciones, sobre todo en la β.

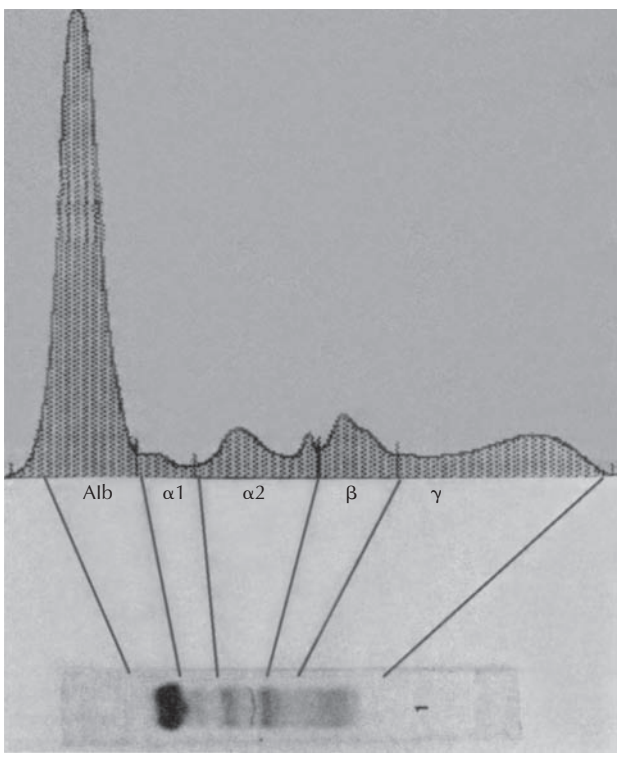


Figura 17.2. Electroforesis de proteínas. (Cortesía del Dr. Rafael Bojalil. Departamento de Inmunología. Instituto Nacional de Cardiología. México.)

Albúmina. Es una proteína de cadena única con peso molecular de 66 000 a 68 000 daltons, que se sintetiza en el hígado. Su concentración plasmática es de 37 a 53 g/L. Su síntesis está regulada por la presión coloidosmótica del plasma y es inversamente proporcional al grado de osmolaridad intravascular. Cuando ésta aumenta, disminuye la síntesis de albúmina y se acelera su catabolismo. La albúmina es responsable del 75 al 80% de la presión coloidosmótica del plasma y representa más de la mitad del contenido total de proteínas plasmáticas. El 40% de la albúmina se encuentra en la circulación y el resto en el espacio extravascular, sobre todo en el músculo, la piel y los tejidos intestinales. La albúmina transporta ácidos grasos, colesterol, lipoproteínas, fosfoglicéridos, bilirrubina, iones de calcio, hormonas esteroides (estradiol, progesterona, testosterona, aldosterona, estrona) y aminoácidos, así como numerosos medicamentos, entre ellos penicilina, sulfamidas, tetraciclina, barbituratos, digoxina, salicilatos, etc.

Inmunoglobulinas. Son glucoproteínas producidas por los linfocitos B y las células plasmáticas (linfocitos B diferenciados), y forman parte del sistema de inmunidad humoral. Existen cinco tipos de inmunoglobulina: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, que están compuestas por una cadena pesada y dos cadenas ligeras. Distinguimos 5 tipos de cadenas pesadas: γ, α, μ, δ, y ϵ, que corresponden a cada una de las Ig enumeradas anteriormente. Sólo hay dos tipos de cadenas ligeras: κ y λ. Los anticuerpos específicos son inmunoglobulinas capaces de reconocer antígenos que inducen su síntesis. Una sola persona puede sintetizar de 10 a 100 millones de moléculas diferentes de inmunoglobulinas que tienen especificidad contra antígenos.

La inmunoglobulina más abundante es la IgG, que constituye aproximadamente el 80% del total de estas proteínas en el plasma sanguíneo; es la de menor peso molecular, la única que atraviesa la placenta, su hemivida es de 20 días en el plasma y actúa contra bacterias, virus, hongos, toxinas, etc. Su concentración plasmática se incrementa durante las infecciones crónicas y durante los procesos inmunoproliferativos, como el mieloma múltiple. La IgA constituye el 13% de las inmunoglobulinas plasmáticas. Tiene una hemivida en el plasma de 4 días y existe en la fracción plasmática de las globulinas beta en forma monomérica. Otra variedad es secretada en las vías respiratorias, digestivas y del aparato genitourinario, en la leche y en el calostro. La IgM constituye el 6% de las inmunoglobulinas y es la de mayor tamaño molecular, por lo que ha sido denominada *macroglobulina*; no pasa fácilmente al espacio intersticial y su hemivida en el plasma es 6 días. Es una proteína de respuesta inmunitaria temprana y fija el complemento con más facilidad que la IgG; una sola molécula unida a la membrana de los eritrocitos puede iniciar la cascada del complemento para producir hemólisis.

Otras proteínas son inhibidores que amortiguan enzimas del tipo de la tripsina y detienen determinadas reacciones enzimáticas, sobre todo de los sistemas del complemento, la coagulación y la fibrinólisis. También existen proteínas de transporte especializadas, como la ceruloplasmina, la transferrina, las hemopexinas, la trans-

cortina, las transcobalaminas, etc. Las proteínas del complemento, la coagulación y la fibrinólisis son tratadas en otros lugares de esta obra. La Figura 17.3 ilustra de forma esquemática la diferencia entre el peso molecular y el tamaño de algunos componentes del plasma.

Lípidos

Los principales lípidos del plasma son los ácidos grasos, los triglicéridos, el colesterol y los fosfolípidos. No existen en forma libre en el plasma, sino que se encuentran incorporados conjuntamente a proteínas específicas formando moléculas coloidales de gran tamaño denominadas lipoproteínas.

Los ácidos grasos se encuentran formando ésteres o amidas y pueden existir de forma tanto saturada como insaturada. La principal fuente de ácidos grasos del plasma es el tejido adiposo, desde donde son liberados por los adipocitos mediante lipólisis de los triglicéridos. Sólo una pequeña parte de los ácidos grasos proviene de las grasas de la dieta; dichos ácidos grasos son absorbidos en el intestino directamente al torrente vascular. La mayor parte de los ácidos grasos del plasma es transportada por la albúmina, la cual presenta dos sitios de unión muy firme y otras regiones de menor afinidad; una cantidad menor de ácidos grasos se encuentra unida a las lipoproteínas. Los ácidos grasos son utilizados por los tejidos como sustratos del metabolismo oxidativo; también son captados por el hígado para ser esterificados e incorporados a lipoproteínas y por los adipocitos para su almacenamiento.

Las apolipoproteínas A y B son las principales transportadoras de lípidos. Forman partículas cuya capa superficial contiene fosfolípidos, y a estos complejos corresponde su velocidad de movilidad electroforética. La cantidad de lípidos que contienen determinan su densidad. Las que están compuestas en su mayoría por lípidos se denominan quilomicrones y flotan en la superficie del plasma cuando se deja en reposo. Las restantes se separan por ultracentrifugación y constituyen las llamadas lipoproteínas de muy baja densidad, de baja densidad y de alta densidad. Los quilomicrones se absorben directamente hacia la linfa y viajan por el conducto torácico hasta penetrar en la sangre, donde son desintegrados en 8 a 15 minutos. Las pre-β-lipoproteínas de baja densidad sirven para el transporte de triglicéridos y permanecen en el plasma durante 6 a 12 horas. La β-lipoproteína (lipoproteína de baja densidad) transporta colesterol y se desintegra en el plasma después de 3 a 4 días. Las lipoproteínas de alta densidad aportan colesterol y otros lípidos a los tejidos porque son las únicas que pueden abandonar la circulación, atravesando las paredes capilares; tienen una hemivida en el plasma de aproximadamente 4 días. Los triglicéridos sirven como fuente de energía. El colesterol se encuentra en las llamadas lipoproteínas de baja densidad, donde la forma esterificada y los triglicéridos se encuentran en el interior de una capa de fosfolípidos y la forma libre se encuentra, conjuntamente con la apoproteína B100, orientada hacia la superficie. El colesterol se utiliza como fuente para la síntesis de hormonas esteroideas.

Electrolitos

Cationes. El más abundante en el plasma es el *sodio*, que se encuentra en forma de cloruro. Se encarga de mantener la presión osmótica del plasma y el volumen sanguíneo, y puede difundir hacia el espacio intersticial. Su concentración esta regulada por el riñón y por la aldosterona. El *potasio* existe en menor cantidad en el plasma. Su principal ubicación es intracelular y funciona como estabilizador de los potenciales de la membrana celular. Su regu-

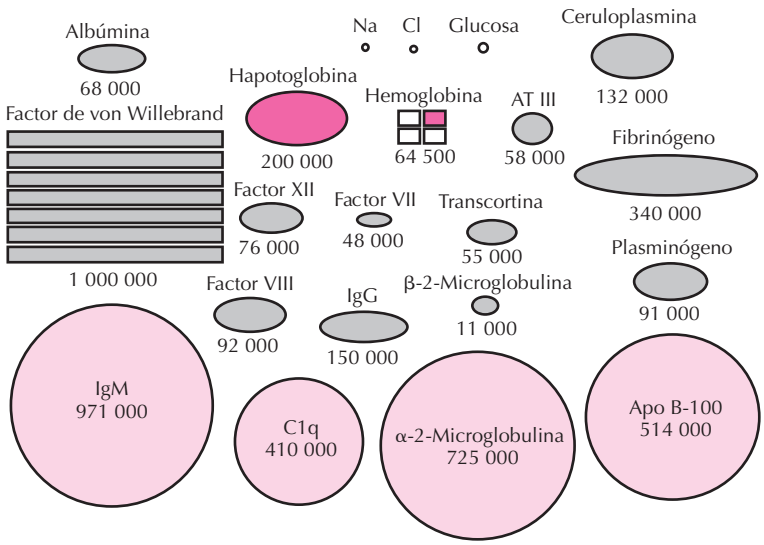


Figura 17.3. Diferencia entre el peso molecular de varios componentes del plasma.

lación depende de mecanismos muy parecidos a los del sodio. El *calcio* se encuentra unido a las proteínas plasmáticas. Su principal función en el plasma es participar en la coagulación de la sangre y regular la resistencia del citoesqueleto de las células sanguíneas, especialmente de los eritrocitos. En los tejidos participa en la estructura ósea, en la contracción muscular y en la permeabilidad y estabilidad de las membranas celulares, así como en numerosas reacciones enzimáticas. El *hierro* participa en la síntesis de la hemoglobina y de la mioglobina, y es parte de la estructura de algunos citocromos que intervienen en las reacciones intramitocondriales. El *cobalto* participa en la estructura de la vitamina B_{12}, esencial en los procesos de división celular. Otros cationes se encuentran en concentraciones muy bajas, como el *cobre, magnesio, zinc, manganeso, molibdeno, vanadio y cromo*. Generalmente participan en reacciones enzimáticas y de óxido-reducción.

Aniones. El más abundante es el *cloruro*, que se une al sodio para regular la presión osmótica y el volumen plasmático. El *carbonato* participa como amortiguador en el equilibrio ácido-base y transporta CO_2. El *fosfato* participa en algunas funciones nutritivas y en la producción energética incorporado al ATP y, como los *sulfatos*, contribuye a mantener el equilibrio ácido-base. El *yoduro* se emplea en la síntesis de las hormonas tiroideas. Otros aniones sólo existen en cantidades mínimas en la sangre y tienen funciones tisulares, como el *flúor*, que forma parte de la estructura de dientes y huesos.

Elementos celulares

Eritrocitos

La descripción y las funciones de los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas aparecen en los siguientes capítulos. Aquí abordaremos sobre todo la composición y estructura de los eritrocitos y la relación que tienen con las propiedades físicas de la sangre.

Hemoglobina

El principal componente de los eritrocitos es la hemoglobina (Hb), proteína encargada del transporte de gases. La hemoglobina se encuentra disuelta en agua, conjuntamente con otros componentes del eritrocito, como enzimas y glucosa. La hemoglobina tiene un peso molecular de 64 500 D. Se sintetiza en los precursores de los eritrocitos que se encuentran en la médula ósea desde la etapa de normoblasto basófilo, pero el 80% de la síntesis ocurre en la etapa de normoblasto policromatófilo.

Los valores de hemoglobina varían de acuerdo con la altitud sobre el nivel del mar y la edad del individuo, pero en general son de 13.0 a 15.5 g/dL en el hombre adulto y de 12.5 a 14 en la mujer adulta. En condiciones normales, la concentración de hemoglobina en la sangre es el resultado de un equilibrio entre la producción y la destrucción diaria. La cantidad total de hemoglobina se calcula multiplicando la concentración de Hb por el volumen sanguíneo total. Si consideramos una concentración promedio de Hb de 14 g/dL en un adulto normal, tendremos 140 g por litro y, si el volumen total de sangre es de aproximadamente 5 litros, tenemos que el contenido total de la Hb es de aproximadamente 700 g. Como los eritrocitos permanecen un promedio de 120 días en la circulación, la división de esos 700 g entre 120 días nos permite conocer la producción diaria de hemoglobina, que es de 5.8 g, la misma cantidad que se destruye. La mayor parte de la hemoglobina se encuentra en el interior de los eritrocitos, pero debido a que normalmente el 15% de la destrucción de los mismos ocurre en el espacio intravascular, se pueden encontrar menos de 5 μg/100 mL de Hb libre en el plasma, que rápidamente es captada por proteínas especiales, como las haptoglobinas, la hemopexina y la albúmina.

Hematocrito

La sangre contiene un promedio de 4 500 000 eritrocitos por cada μL. Los eritrocitos ocupan el 45% del volumen total de sangre, esto es, el llamado hematocrito (Ht), que se determina separando los eritrocitos del plasma mediante centrifugación. La medición del hematocrito puede variar de acuerdo con el medio que rodea a los eritrocitos. El volumen se afecta con el incremento de CO_2, como en las muestras de sangre venosa, o al emplear compuestos hipotónicos, así como en los casos de hiponatremia, que hace que los eritrocitos se hinchen y ocupen un mayor espacio. Por el contrario, los compuestos hipertónicos, como el exceso de ácido etilen-diamino-tetra-acético (que se emplea como anticoagulante), o la hipernatremia, pueden deshidratar a los eritrocitos y hacer que disminuya su volumen y, por lo tanto, el hematocrito. También pueden existir cambios aparentes del volumen de los eritrocitos, como en la variación intensa de su forma (*anisocitosis* y *poiquilocitosis)*, o cuando disminuye su flexibilidad, como en la *anemia de células falciformes*, en la *talasemia* o en las células almacenadas con bajo ATP. Todo ello impide el acomodo compacto de los eritrocitos en el fondo del tubo.

El Ht también varía en función de la edad del individuo, al nivel del mar, y en diferentes estados: aumenta durante la deshidratación, por una disminución relativa del plasmacrito, lo que ocasiona hemoconcentración; a eso se le llama incremento ficticio. La hipoxemia crónica estimula la producción de hematíes y genera un verdadero incremento de la masa total de eritrocitos (eritrocitosis secundaria). En la policitemia rubra vera también hay un incremento real debido a una proliferación primaria de hematíes. Por el contrario, en las anemias disminuye el Ht, así como en los estados de hemodilución, como ocurre por sobrehidratación o después de una hemorragia.

Velocidad de sedimentación globular

Si la sangre se mezcla con un anticoagulante y se deja en reposo, gradualmente se sedimenta y se separan sus dos

componentes. En general la sedimentación ocurre lentamente, pero en algunas enfermedades se encuentra acelerada. Esta determinación recibe el nombre de *velocidad de sedimentación globular (VSG),* y es un parámetro de gran utilidad en la práctica médica. La VSG se determina colocando la sangre anticoagulada en un tubo de pequeño calibre graduado en milímetros, y se observa el descenso de los eritrocitos en milímetros durante la primera hora. La VSG depende de las propiedades del eritrocito, del plasma y de la técnica con que se realiza. Los eritrocitos en reposo tienden a agregarse debido a que pierden su carga eléctrica negativa de la superficie por la unión de diversas proteínas del plasma, sobre todo fibrinógeno y globulinas. La verdadera aglutinación tiene lugar cuando existen inmunoglobulinas específicas en la superficie, como ocurre en algunos trastornos inmunológicos. Una vez que los eritrocitos forman agregados, estas partículas tienen mayor peso y tienden a caer más rápidamente, con lo que la VSG se encuentra acelerada. Normalmente es de unos 12 mm en una hora, pero se acelera en enfermedades inflamatorias, por la presencia de reactantes de fase aguda, que son proteínas cuya concentración asciende durante la respuesta inflamatoria. Tal es el caso en las enfermedades autoinmunitarias, las infecciones agudas y crónicas, el infarto de miocardio, etc. o en las enfermedades inmunoproliferativas, como el mieloma múltiple y algunos linfomas. La VSG disminuye en la policitemia rubra vera, la esferocitosis hereditaria y en algunas hemoglobinopatías.

Índices eritrocíticos

Si dividimos el total de hemoglobina entre el número total de eritrocitos del organismo, encontramos que cada eritrocito contiene de 27 a 31 pg de hemoglobina, a lo que llamamos *hemoglobina corpuscular media (HCM)*, esto es, el promedio de hemoglobina presente en el interior de cada hematíe, que se puede calcular mediante la siguiente fórmula:

$$\text{HCM} = \frac{\text{Hemoglobina} \times 10}{\text{Eritocritos (millones)}}$$

La HCM ocupa aproximadamente del 30 a 33% del contenido de cada eritrocito, a lo que le llamamos *concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC)* y representa el porcentaje medio de hemoglobina en el número promedio de células, que se expresa mediante la siguiente fórmula:

$$\text{CMHC} = \frac{\text{Hemoglobina}}{\text{Hematocrito}} \times 100$$

Como veremos más adelante, el número, el volumen y la forma de los eritrocitos determinan en gran medida el comportamiento físico de la sangre. Cada eritrocito mide aproximadamente 7.5 μm de diámetro y tiene un volumen aproximado de 80 a 100 Fl, que se calcula dividiendo el volumen que ocupa el total de eritrocitos, esto es, el hematocrito, entre el número total de eritrocitos en la sangre. Esto se denomina *volumen corpuscular medio*, y se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$\text{VCM} = \frac{\text{Hematocrito} \times 10}{\text{Eritocritos (millones)}}$$

De esta manera, sabemos que cada eritrocito tiene un volumen promedio de 90 Fl, que contiene en su interior un promedio de 30 pg de hemoglobina que ocupa el 30% del total de la célula. Estos 3 valores se denominan *índices eritrocíticos* y son de gran utilidad en el estudio de numerosas enfermedades, sobre todo en el diagnóstico de las anemias, en las que podemos saber con gran precisión las características morfológicas y la medición de los hematíes.

FUNCIONES DE LA SANGRE

De una manera resumida, la sangre tiene funciones que dependen tanto de las células como del plasma:

Funciones celulares

Transporte de gases.
Distribución de células de defensa (inmunidad celular).
Distribución de plaquetas (hemostasia primaria).
Distribución de células madre (*stem cells*).
Reparación de lesiones vasculares y tisulares.

Funciones plasmáticas

Transporte de nutrientes.
Transporte de iones.
Transporte de hormonas.
Transporte de anticuerpos y complemento (inmunidad humoral).
Transporte de sustancias de desecho.
Regulación del medio interno (homeostasis).
Hemostasia.

Los eritrocitos se encargan de mantener la respiración tisular, al transportar oxígeno y anhídrido carbónico; de forma secundaria, participan en la regulación de iones y colaboran con otras células en los mecanismos de la hemostasia. Los leucocitos tienen funciones de defensa contra numerosos microorganismos, así como de reparación tisular y de regulación de la inmunidad humoral y celular. Las plaquetas participan en la hemostasia primaria y en la integración del coágulo, así como en la reparación tisular.

El plasma tiene numerosas funciones: transporta sustancias de desecho (creatina, creatinina, bilirrubinas, nitrógeno ureico, etc.), hormonas, elementos nutritivos (carbohidratos, aminoácidos, lípidos), así como fármacos. Además, el plasma es capaz de mantener el equilibrio de

las condiciones propicias para el funcionamiento celular en los tejidos que irriga, dando lugar al llamado "medio interno", a través de la filtración de líquidos, iones y nutrientes. También mantiene el equilibrio hídrico, ácido-base e iónico, estado conocido como *homeostasis*. La sangre, siendo líquida, puede derramarse cuando existe una pérdida de continuidad en el sistema de vasos que la contienen. Para limitar este fenómeno, (*hemorragia)*, la sangre es capaz de cambiar su estado físico en la zona de lesión vascular, formando inicialmente un tapón hemostático de plaquetas y, a la postre, un coágulo completo, con lo que evita la pérdida de parte de su volumen total. A esta función, que se opone a la hemorragia, se le conoce con el término de *hemostasia*.

Existen diversos mecanismos que regulan el volumen sanguíneo, la velocidad de circulación y la presión intravascular, así como el número de elementos formes circulantes y de reserva, y la concentración de las diversas sustancias disueltas en el plasma.

Volumen sanguíneo

El volumen sanguíneo total constituye del 7 al 8% del peso corporal de un adulto, lo que indica que un individuo de 70 kilos tiene aproximadamente 5.5 L de sangre. Este volumen está compuesto tanto por el líquido extracelular, que es el plasma, como por los elementos formes de la sangre, que también contienen líquido en su interior, sobre todo los eritrocitos, que contienen hemoglobina disuelta en agua. Teniendo en cuenta que el hematocrito representa el 45% del volumen sanguíneo total, un adulto tiene aproximadamente 2 000 a 2 400 mL de eritrocitos, que representan del 3.2 al 3.5% del peso corporal, y de 3000 a 3500 mL de plasma que representa el 5% del peso total. En los varones, el volumen de sangre es de 61 a 66 mL/kg, de los cuales 24 a 30 mL/kg son eritrocitos y 33 a 35 mL/kg son plasma. En las mujeres estos valores son de 1 a 2 mL menos. En relación con la superficie corporal, el volumen sanguíneo de un adulto es de 2.89 L/m^2 en el hombre y de 2.44 L/m^2 en la mujer. En los jóvenes y en los niños el volumen es relativamente mayor. Al nacimiento, el volumen sanguíneo es de aproximadamente 300 mL y se duplica durante el primer año de vida. En los lactantes, el volumen sanguíneo es hasta de 83 mL/kg.

Más de la mitad del volumen total de sangre, esto es, el 64%, se encuentra en las venas; el 13% en las arterias, el 9% en la circulación pulmonar, el 7% en los capilares y arteriolas y el otro 7% en las cavidades cardíacas. El volumen sanguíneo presenta variaciones fisiológicas. Durante el ejercicio físico prolongado disminuye debido a la pérdida de líquidos y al paso de éstos hacia el espacio intersticial, con lo que el hematocrito sufre un incremento relativo. Vuelve a las condiciones normales durante los 30 minutos siguientes. Otros factores que influyen en el volumen son la temperatura corporal, la altitud sobre el nivel del mar, la cantidad de líquidos ingeridos y el grado de ejercicio o de reposo. Durante el embarazo existe un estado de hemodilución relativa que incrementa el volumen sanguíneo hasta en más de 1 L.

En condiciones normales, no toda la sangre se encuentra circulando, sino que una parte se encuentra remansada en los vasos capilares y senos venosos de diferentes órganos, que actúan como reserva, sobre todo el bazo, el hígado, los pulmones y el tejido subcutáneo. Esta sangre permanece depositada y tiene una velocidad de intercambio lenta con el resto de la circulación durante el reposo y el sueño o durante procedimientos anestésicos. Durante el ejercicio, la fiebre, en situaciones de estrés o ante la acción de diversos fármacos simpaticomiméticos, los depósitos naturales vierten la sangre almacenada en el resto de la circulación, con lo que se incrementa el volumen circulante. El principal órgano de reserva es el bazo, que puede incrementar hasta 8 veces su capacidad, como en algunos estados congestivos (insuficiencia cardíaca, hipertensión portal), en los que puede contener hasta 2000 mL de sangre.

El volumen sanguíneo se modifica en el curso de varias enfermedades. Existe hipervolemia por incremento de líquidos en la insuficiencia cardíaca, en el hipertiroidismo, en el síndrome de Cushing, en la insuficiencia renal y en el exceso de secreción de hormonas corticosuprarrenales, como la aldosterona y el cortisol. Los mecanismos son diferentes: en la insuficiencia cardíaca existe hipervolemia por incremento del contenido de líquidos debido a un retraso en la movilización circulatoria, mientras que en la insuficiencia renal se debe a trastornos en la eliminación de líquidos a través del riñón; en algunas endocrinopatías la causa es la retención de iones. El volumen circulante también aumenta por incremento de la masa eritrocítica, como en la proliferación primaria de eritrocitos, enfermedad denominada *policitemia rubra vera*, y en la *eritrocitosis secundaria* a hipoxemia crónica, estado que se presenta como consecuencia de algunas cardiopatías congénitas o neumopatías. Por el contrario, el volumen de líquidos se encuentra disminuido en el estado de shock, sobre todo en los estados sépticos, en la deshidratación, las quemaduras o los traumatismos extensos y en la hemorragia grave. También se encuentra disminuido en el hipotiroidismo y en la enfermedad de Addison. El volumen circulante también disminuye por reducción de la masa eritrocítica, como en los diferentes tipos de anemia, incluida la debida a hemorragia.

Es posible medir el volumen de la masa eritrocítica mediante eritrocitos marcados radioactivamente con ^{51}Cr, y el volumen plasmático empleando albúmina radioactiva marcada con ^{131}I o con el reactivo azul de Evans.

HEMORREOLOGÍA

La reología se encarga del estudio de la dinámica de los fluidos. La hemorreología es una ciencia relativamente moderna que estudia el flujo sanguíneo. Como cualquier líquido, la sangre está sujeta a la mecánica de los fluidos y tiene propiedades físicas que condicionan su comportamiento en la circulación.

La viscosidad de un líquido puede considerarse como la fricción que existe entre las moléculas que lo componen; este fenómeno se opone al movimiento y se exhibe como una resistencia a fluir o a deformarse. En general, la sangre es un líquido con partículas sólidas tanto en solución (como la glucosa y el cloruro de sodio) como en suspensión (como las proteínas y los eritrocitos), y se comporta tanto como un líquido no newtoniano como newtoniano. Un líquido newtoniano es aquel cuya viscosidad es independiente de la fricción al fluir, siempre y cuando se mantengan constantes la temperatura y la presión. Un líquido no newtoniano es aquel cuya viscosidad depende de la fricción al fluir. El agua y la miel son líquidos newtonianos, en tanto que las emulsiones oleosas son líquidos no newtonianos.

La viscosidad de la sangre es variable en los distintos territorios de la circulación y depende de la velocidad del flujo. Cuando fluye a gran velocidad se comporta como un líquido newtoniano, de manera similar al plasma y al agua. Cuando el flujo es lento, se comporta como un líquido no newtoniano, y su viscosidad es mayor debido al contenido de eritrocitos, que tienden a formar agregados, y secundariamente a causa de las moléculas gigantes del plasma, como las proteínas, sobre todo las globulinas y el fibrinógeno. Por ejemplo, en los capilares, la velocidad de flujo puede ser tan sólo <1 mm/s y la viscosidad aumenta hasta 10 veces. Aun así, en el lecho capilar la viscosidad sigue siendo más baja que en los grandes vasos, porque en éstos, el flujo laminar de los eritrocitos tiende a disminuir la viscosidad sanguínea (véase más adelante).

La viscosidad de la sangre depende de 4 factores: la viscosidad del plasma, el contenido de eritrocitos (hematocrito) y la agregabilidad y deformabilidad de los eritrocitos. La sangre completa es 3 a 4 veces más viscosa que el agua, en tanto que el plasma tiene una viscosidad de 1.8. La viscosidad del plasma es independiente de su velocidad de flujo.

Flujo de la sangre

La sangre fluye por los vasos en respuesta al gradiente de presión impuesta y a los movimientos de la pared vascular que la circunda. Como cualquier líquido que se desplaza por un tubo estrecho y rígido, la sangre tiene un flujo laminar que depende de la velocidad, de la viscosidad y del diámetro del vaso. La velocidad del flujo es directamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso, lo que significa que a mayor grosor, mayor flujo de sangre. Esto se expresa mediante la ecuación de Poiseuille:

$$Q = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

donde Q es la velocidad del flujo sanguíneo, ΔP es la diferencia de presión en el interior del vaso, r es el radio del vaso, l es la longitud del vaso, η es la viscosidad de la sangre y π es una constante. Los eritrocitos fluyen en capas

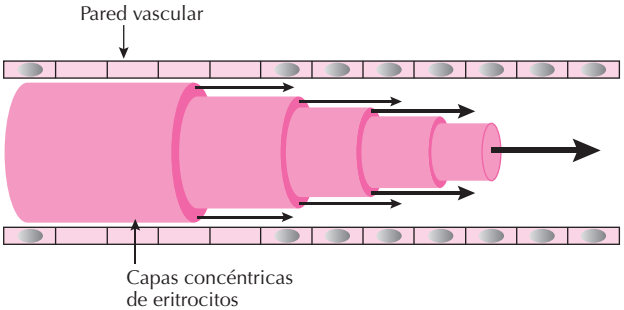


Figura 17.4. Los eritrocitos fluyen en capas circulares concéntricas, que se desplazan una sobre la otra. En el centro, la velocidad es mayor. La capa en contacto con la pared prácticamente no se mueve.

concéntricas en torno a un flujo central que tiene la máxima velocidad (Fig. 17.4). Las capas periféricas tienen una velocidad más lenta a medida que se encuentran más cerca de la pared del vaso. El perfil de velocidad a determinado flujo es una función parabólica de la distancia radial que la separa del eje del vaso. Se puede calcular la velocidad en cada punto radial mediante la siguiente fórmula:

$$vz = 2(vz)\ [1 - (r)^2]$$

donde vz es la velocidad en el eje de la posición radial r; vz es entonces la velocidad promedio de la masa, y r es el radio del vaso (Fig. 17.5). Por otra parte, la diferencia entre la fuerza de desplazamiento de una capa sobre la otra crea un gradiente denominado *gradiente de fricción* o fuerzas de cizallamiento, que se expresa en unidades que son inversamente proporcionales al tiempo (segundos) (n/s) y está en función lineal de la posición radial. Esto significa que es cero en el eje del tubo y tiene un valor máximo en la pared del vaso, donde la fricción es mayor. La *fuerza de fricción sobre la pared* es la medida de la presión que ejerce un líquido viscoso sobre la superficie del vaso y se expresa en unidades de presión sobre unidades de área

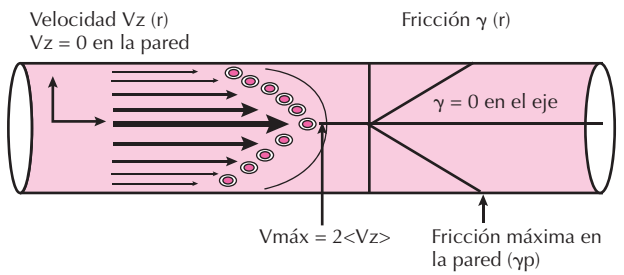


Figura 17.5. La velocidad y la fricción están en función de la distancia que cada capa ocupa en el radio del vaso. El perfil de flujo es parabólico y el flujo a mayor velocidad ocurre en el eje central y es el doble de la velocidad del promedio de la masa (vz). La fuerza de fricción es cero en el centro y tiene su máximo valor en la pared del vaso.

Tabla 17.2. Fuerzas de fricción en diferentes vasos

Vaso sanguíneo	Gradiente de fricción (n/s)	Fuerza de fricción sobre la pared dinas/cm^2
Arterias	300-800	11.4-30.4
Arteriolas	500-1600	19-60.8
Venas	20-200	0.76-7.6
Vasos estenóticos	800-10 000	30.4-380

(*dinas sobre cm*^{2}). La Tabla 17.2 muestra los valores de *gradiente de fricción* entre las capas y la *fuerza de fricción sobre la pared* en cada tipo de vaso sanguíneo.

El factor que más influye en la viscosidad de la sangre es el hematocrito. La viscosidad aumenta proporcionalmente al incremento del hematocrito. La viscosidad de la sangre es de 3, lo que indica que se requiere 3 veces más presión para hacer circular sangre total por un tubo que la que se requiere para hacer circular agua. En condiciones extremas, como ocurre en la eritrocitosis secundaria a hipoxemia, el Ht puede incrementarse hasta 70%, y la viscosidad de la sangre aumenta hasta 10 veces la del agua. Otro factor que modifica la viscosidad sanguínea es el aumento en la viscosidad del plasma, que en condiciones normales es de 1.5 veces la del agua. En enfermedades como el mieloma múltiple, el incremento de proteínas plasmáticas aumenta la viscosidad del plasma. El aumento en la viscosidad de la sangre incrementa la resistencia periférica y el trabajo del corazón, al mismo tiempo que disminuye la velocidad de la circulación y la oxigenación de los tejidos.

Reología de los eritrocitos

Los eritrocitos en la circulación están sometidos a diversos cambios en el medio que les rodea, como variaciones en la osmolaridad plasmática, el pH sanguíneo, y la velocidad y turbulencia del flujo, así como cambios en la presión sanguínea y en las fuerzas tensionales que se desarrollan en el sistema intravascular. La forma y la estructura del eritrocito determinan su habilidad para cruzar el sistema circulatorio, gracias a las propiedades viscoelásticas de la membrana y a la viscosidad del fluido que contiene en su interior.

El eritrocito es una célula anucleada, que contiene aproximadamente 28 a 32 pg de hemoglobina disuelta en agua; además, contiene nutrientes, en su mayoría glucosa, y enzimas. La pérdida del núcleo le confiere la forma de un disco bicóncavo, con un diámetro aproximado de 7 a 8 μm. Esta forma es fundamental para la función, y se debe a que tiene de 40 a 50% más de membrana que la que sería necesaria para envolver el contenido del citoplasma en una esfera. El eritrocito tiene un volumen de aproximadamente 90 μm^3 y una superficie de 140 μm^2, por lo que ésta es proporcionalmente mayor que la que le correspondería. Una esfera con 90 μm^3 tendría una superficie de sólo

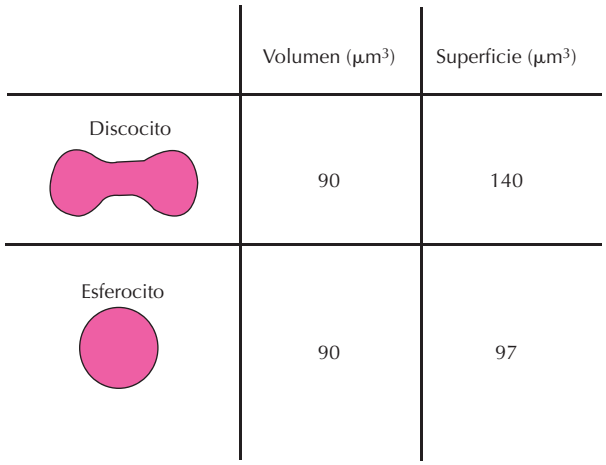


Figura 17.6. La forma de disco bicóncavo (discocito) permite al eritrocito tener una superficie mayor que la que correspondería a su volumen. En algunos casos de hemólisis, se forman microesferocitos como en la figura, que tienen menor deformabilidad y son más rígidos.

97 μm^2 (Fig. 17.6). La hemoglobina del interior se distribuye en su mayor parte hacia la periferia, con lo que la exposición al medio, a través de la membrana eritrocítica, es mayor y se facilita el intercambio de gases. En condiciones de reposo, el eritrocito mantiene la forma de disco bicóncavo gracias a las fuerzas elásticas de la membrana, a la tensión superficial, a las fuerzas eléctricas de la superficie y a la osmolaridad y presión hidrostática del medio que lo rodea. Esta forma le confiere otras cualidades: un disco bicóncavo es más deformable que una esfera y puede sufrir las modificaciones necesarias para entrar a la microcirculación. Esto se logra gracias a la composición de la membrana a base de una capa doble de lípidos y al citoesqueleto, integrado fundamentalmente por proteínas fibrilares contráctiles: la espectrina, que se encuentra en un 76%, la actina, en una proporción de 5% y otras. La resistencia de la membrana depende de la contracción de estas proteínas, que está regulada por el flujo de iones de calcio dependiente de calmodulina, de una manera similar a la contracción en el sistema muscular.

En condiciones normales, la membrana soporta una fuerza de 300 dinas por centímetro cuadrado, pero ésta puede ser mayor cuando existe disminución del diámetro de los orificios valvulares, como en diversas enfermedades cardíacas, o cuando disminuye el calibre de los vasos, como en las estenosis o en los casos de depósitos intravasculares de fibrina, como en la coagulación intravascular diseminada, o bien en las situaciones en las que cambia la superficie vascular que está en contacto con la sangre, como en la aterosclerosis o en la colocación de prótesis o injertos vasculares. En estudios *in vitro* se ha demostrado que cuando la fuerza de fricción es de 1500 dinas/cm^2, ocurren alteraciones en la forma de los eritrocitos y aparecen esferocitos, esquistocitos (eritrocitos fragmentados) y poiquilocitos (eritrocitos en forma de lágrima), y cuando

esa fuerza excede las 2500 dinas/cm^2, ocurre hemólisis intensa y aparecen fragmentos de membrana. La membrana eritrocítica también puede soportar un límite de velocidad de chorro cuando el flujo es regular y se encuentra en contacto con el endotelio sano.

A su paso por las cavidades del corazón, los eritrocitos sufren la presión que desarrolla la contracción del miocardio, que normalmente fluctúa entre 80 y 120 mm Hg en el ventrículo izquierdo y entre 8 y 25 mm Hg en el derecho. La velocidad con la que los eritrocitos atraviesan los orificios de las válvulas cardíacas y su paso por las arterias pulmonar y aórtica, así como el choque contra las paredes arteriales, sobre todo en el cayado aórtico, provocan fuerzas de tensión que el eritrocito debe soportar.

La sangre circula a una velocidad que es inversamente proporcional al área del corte transversal del vaso correspondiente. En la porción proximal de la aorta, cuya superficie de corte es de 2.5 cm^2, los eritrocitos fluyen a una velocidad de 33 a 40 cm/s. El desplazamiento es mayor, hasta de 120 cm/s, durante la sístole, y menor durante la diástole, por lo que el flujo es pulsátil. Al parecer, este tipo de flujo es necesario para mantener la perfusión óptima de los tejidos. En modelos en los que un órgano se irriga mediante flujo no pulsátil, falla la perfusión. En las arteriolas la velocidad es menor y en los capilares es de 0.3 mm/s. Debido a que los capilares sólo miden entre 0.2 y 1 mm, los eritrocitos permanecen en ellos durante tan sólo 1 a 3 s.

Cuando los eritrocitos abandonan los grandes vasos, pasan a las arterias, arteriolas y capilares. En los grandes vasos y en las arterias sufren deformación elipsoidal, orientación en el sentido del flujo y rotación. Viajan en capas laminares concéntricas, que tienen una velocidad menor a medida que se alejan del flujo axial y se encuentran más cerca de la pared vascular. Esto produce fricción entre cada una de las capas. Entre la capa de la periferia y la pared del vaso existe una delgadísima capa de plasma que actúa como lubricante; esta capa de eritrocitos tiene un flujo notablemente más lento y hace fricción contra el endotelio.

Por otra parte, la membrana del eritrocito rota sobre su contenido líquido de manera similar a una banda o cadena sin fin, como la de los tanques de guerra, y se establece otra fuerza de fricción interna para cada célula, que depende de la tensión de la propia membrana y de la viscosidad del citoplasma. La rotación de la membrana provoca un flujo interno, lo que hace que el eritrocito no se comporte como un sólido que oponga resistencia al desplazamiento, sino que participa como una gota más del torrente. La deformabilidad permite al eritrocito adaptarse a las fuerzas hidrodinámicas intravasculares para adoptar una forma elipsoidea que lo orienta en el sentido de la corriente, al mismo tiempo que rota. Así, cada capa está formada por una secuencia de eritrocitos elipsoidales en rotación, lo que hace que el contacto entre ellas sea a través de partículas giratorias. Este fenómeno disminuye la fricción entre cada lámina y se reduce la resistencia hemodinámica a fluir, lo que facilita el desplazamiento de cada uno de los cilindros concéntricos (Fig. 17.7).

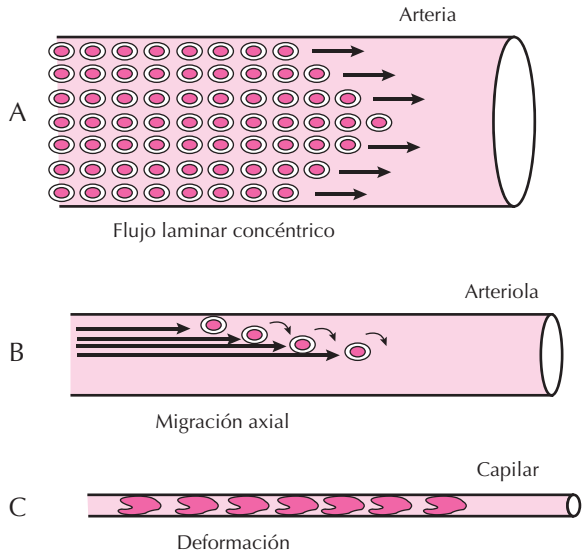


Figura 17.7. Durante el flujo laminar en las arterias, los eritrocitos sufren una deformación elipsoide que los orienta en el sentido de la corriente y rotan sobre su contenido líquido. En las arteriolas, los eritrocitos de las capas periféricas se van situando hacia las capas centrales e incrementan su deformabilidad elipsoide manteniendo su rotación para formar una columna central que los prepara para llenar el lecho capilar. En los capilares, sufren una deformación que permite el acceso a los de menor diámetro y viajan en filas.

En las arteriolas, tanto la deformabilidad como la rotación de los eritrocitos favorecen una mayor orientación elipsoidal y hacen que se desplacen desde las capas periféricas, donde la velocidad es más lenta y la fricción es mayor, hacia la corriente axial, donde el flujo es más rápido y la resistencia es menor, con lo que se facilita el ingreso al sistema capilar.

La membrana del eritrocito debe ser lo suficientemente laxa como para permitir ingresar a los capilares que tienen un diámetro menor (3 a 5 μm) al suyo propio (7 a 8 μm). Esta deformabilidad se logra mediante la relajación de la membrana por la inversión del flujo de iones de calcio. Además, en condiciones normales, el citoplasma de los eritrocitos tiene una concentración fisiológica de solutos y baja viscosidad, lo que le permite una mayor deformabilidad.

En los capilares, el desplazamiento depende sólo de su deformabilidad. Cada eritrocito adopta la forma de "bala" o "torpedo" y avanza en fila deslizándose por el impulso de la corriente hemodinámica, que opera sobre su parte posterior como el viento sobre la vela de un buque. Adopta diversas formas, pero todas ellas de baja resistencia (Fig. 17.8).

La forma de los eritrocitos se altera de acuerdo con los cambios del medio ambiente. Cuando se encuentran en un medio hipotónico, el agua penetra en su interior, de forma que los eritrocitos se hinchan, con lo que aumentan su volumen y adquieren la forma de un *esferocito*. Cuando

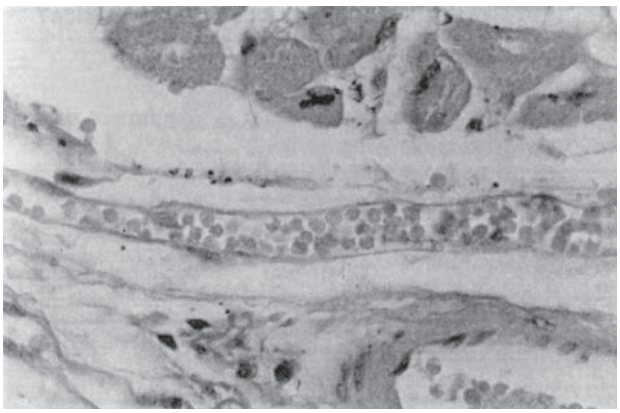


Figura 17.8. Microfotografía que muestra eritrocitos en el interior de los capilares. (Cortesía del Dr. Agustín Chévez. Departamento de Anatomía Patológica. Instituto Nacional de Cardiología. México.)

disminuye su cantidad de ATP, los eritrocitos se transforman en células espiculadas llamadas *equinocitos,* fenómeno que también ocurre cuando se incrementa el contenido de iones de calcio, se eleva el pH, o cuando se expone al plasma almacenado a los ácidos grasos.

Cuando la velocidad de circulación de los eritrocitos es muy acelerada, su membrana se lesiona debido a las turbulencias secundarias a la pérdida del flujo laminar. Esto es más grave si existe una superficie que no sea el endotelio vascular o el endocardio. Cuando los eritrocitos sufren un daño mecánico por alguna de estas causas, como ocurre en la colocación de prótesis valvulares cardíacas o en las estenosis de los grandes vasos, pierden parte de la membrana en el lugar en que ocurrió la lesión y continúan en la circulación. La fragmentación produce pérdida de superficie y disminuye la proporción volumen/área, con lo que se modifica su forma, haciéndose esférica. Esto disminuye la capacidad de deformabilidad para adaptarse a otras zonas del árbol vascular y hace a los eritrocitos más resistentes al flujo a través de los pequeños vasos. El resultado es un eritrocito llamado *microesferocito* que es reconocido por el sistema mononuclear fagocítico del bazo y eliminado de la circulación.

Los eritrocitos senescentes sufren modificaciones que afectan sus cualidades físicas, como alteraciones estructurales en la membrana, en la viscosidad interna y en el funcionamiento metabólico, lo que modifica la proporción entre el área y el volumen. Así se pierde la elasticidad de las proteínas de la membrana, disminuye el agua intracorpuscular y se producen agregados de hemoglobina que hacen más viscoso el citoplasma, con lo que se reduce la capacidad de deformación y aumenta la resistencia al desplazamiento.

En algunas enfermedades, los cambios en la forma de los eritrocitos los hacen más rígidos y aumentan la resistencia vascular periférica, como ocurre en la esferocitosis hereditaria o adquirida y en la anemia ferropénica. En la *anemia de células falciformes*, la desoxigenación de los eritrocitos produce agregados de hemoglobina precipitada, llamados cuerpos tactoides, que forman un gel firme e incrementan la viscosidad del citoplasma, manteniendo rígidos los eritrocitos en una forma de semiluna; con ello se incrementa la resistencia a la circulación, sobre todo en los vasos de pequeño calibre y en los capilares, con lo que se produce estasis y oclusión de la microcirculación. En la *talasemia* los eritrocitos sufren fragmentación cuando contienen *cuerpos de Heinz* grandes en el citoplasma; se vuelven más rígidos, hasta el punto de obstruir los capilares estrechos, sobre todo los del bazo.

Reología de los leucocitos y de las plaquetas

Los leucocitos cumplen la mayoría de sus funciones en los tejidos, por lo que en la sangre sólo se encuentran en tránsito temporal. Los granulocitos neutrófilos permanecen un promedio de 6 horas en la circulación y los monocitos un poco más. Los linfocitos tienen una permanencia más prolongada y se intercambian con los tejidos. Los eosinófilos y los basófilos, al igual que los monocitos una vez que se transforman a macrófagos, residen durante un tiempo prolongado en los tejidos. Los leucocitos observados en la circulación sólo son una parte del total que se encuentra en los vasos. En condiciones normales, aproximadamente el 60% de los granulocitos neutrófilos se encuentran estacionarios en la pared de los vasos, y reciben el nombre de *reserva marginal*. Esta reserva se moviliza en respuesta a ciertos estímulos, como el ejercicio, las hormonas simpaticomiméticas, el estrés, etc. Los leucocitos viajan a una velocidad menor que los eritrocitos. En las arteriolas, circulan en posición periférica y generalmente no tienen contacto con las paredes vasculares, a menos que exista una lesión o se encuentren activados.

En los vasos que tienen bifurcación asimétrica, las células sanguíneas se distribuyen de manera desigual y la mayoría pasa a los vasos que tienen menor eje de desviación en relación con la dirección original, dándoles un flujo mayor. En los vasos que se ramifican con un ángulo muy estrecho prácticamente no ingresan los eritrocitos y sólo pasan el plasma, las plaquetas y algunos leucocitos, originando el llamado *plasma adelgazado*.

A diferencia de los eritrocitos, que son más flexibles y se deforman rápidamente para entrar a los capilares, los leucocitos penetran en los vasos pequeños más lentamente, sobre todo en los de calibre menor a 6 ó 7 μm. Los granulocitos y los monocitos, y en menor grado los linfocitos, quedan atrapados transitoriamente en la entrada de los capilares para deformarse lentamente y poder pasar una vez que adoptan formas alargadas. En los capilares, los leucocitos se desplazan a una velocidad menor que los eritrocitos, por lo que su proporción en la microcirculación es mayor que en los vasos mayores; la consecuencia de este hecho es que se forman filas de leucocitos-eritrocitos (Fig. 17.9), que incrementan la resistencia en el interior del vaso; así se preparan para la adherencia en el territorio postcapilar. Debido a que en los capilares el flujo es

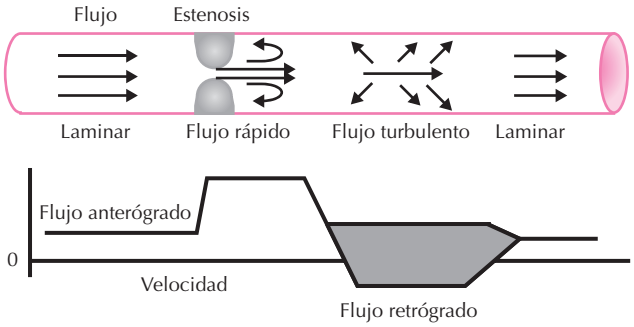


Figura 17.9. Perfil de velocidad en un vaso sanguíneo. Efecto de la estenosis. A una velocidad constante, el flujo es laminar. En una zona de estenosis, el flujo se vuelve rápido y algunas capas de sangre tienen un movimiento retrógrado. El flujo turbulento en la zona inmediata a la estenosis lanza las plaquetas y los leucocitos hacia la pared del vaso. Más adelante, se restablece el flujo laminar.

menor, las fuerzas de fricción entre los eritrocitos también son menores por la desaparición de las capas concéntricas, y hay una tendencia a que se formen agregados de eritrocitos. Estos agregados son más densos, favorecen el desplazamiento de los leucocitos a la periferia de las vénulas y facilitan su contacto con el endotelio. También la reducción de las fuerzas de cizallamiento evita que los leucocitos sean arrastrados y ejerce un efecto directo sobre la marginación de los leucocitos. Los leucocitos tienen en la superficie moléculas adhesivas llamadas selectinas, por medio de las cuales establecen contacto con el endotelio, lo que hace que virtualmente éstos rueden sobre esta capa interior del vaso al unirse con los receptores específicos. Cuando los leucocitos se activan expresan moléculas de adhesión más firme al endotelio, llamadas integrinas, y abandonan la circulación para dirigirse a los tejidos mediante diapédesis. El flujo de neutrófilos es unidireccional y éstos no regresan a la sangre.

De manera similar a los leucocitos, aproximadamente la tercera parte de las plaquetas intravasculares se encuentran remansadas, sobre todo en la circulación del bazo y del pulmón. En casos de congestión esplénica, el grado de atrapamiento de plaquetas puede ocasionar un descenso en el número normal de plaquetas en la circulación general. Los estímulos simpaticomiméticos liberan las plaquetas desde los sitios de reserva. El flujo sanguíneo regula el estado de activación de las plaquetas, así como el de algunos factores procoagulantes. Normalmente las plaquetas circulan en un estado de reposo y se pueden activar por medio de varios factores reológicos, entre ellos la exposición al endotelio dañado o la pérdida del flujo laminar. Uno de los mecanismos que regulan la actividad plaquetaria es la *fuerza de fricción sobre la pared*. En modelos animales y de vena umbilical humana se ha observado que, cuando esta presión del flujo laminar sobre la pared de una arteria es de 25 din/cm^2, las células endoteliales liberan prostaciclina, que evita la agregación y la adhesión plaquetarias. Cuando pasan por el endotelio capilar, las plaquetas están expuestas a más prostaciclina y al factor relajante derivado del endotelio, y son parcialmente inactivadas. La circulación capilar también inhibe ciertos factores activados de la coagulación, mediante la acción de la *antitrombina III* y de su activador local, los mucopolisacáridos de la pared endotelial, así como a través de la *proteína C*, activada por la *trombomodulina* del endotelio y otros inhibidores de proteasas, como la α_2-macroglobulina. Estos mecanismos son muy eficaces, debido a la gran superficie del lecho capilar, que hace que la sangre se ponga en contacto con una gran cantidad de células endoteliales. Las plaquetas también participan en la reparación del lecho capilar.

Flujo turbulento

El flujo es laminar cuando la velocidad se mantiene relativamente baja. Cuando ésta se incrementa, el flujo se vuelve turbulento porque predomina la inercia de las partículas sobre la viscosidad. Esto se puede determinar mediante el número de Reynolds, que proporciona una medida de la relación entre la inercia y la viscosidad:

$$nR = \frac{VL\rho \quad \text{(fuerza de inercia)}}{\mu \quad \text{(fuerza de viscosidad)}}$$

donde V es la velocidad, L es la longitud del vaso, ρ es la densidad y μ es la viscosidad de la sangre. Cuando este número es inferior a 2100, el flujo se mantiene laminar, y cuando rebasa ese valor, se vuelve turbulento. El nR es de 2500 en la aorta, 10 en las arterias terminales, 0.03 en las arteriolas, 0.001 a 0.01 en los capilares, 0.01 en las vénulas, 10 en las venas pequeñas y 2100 en la vena cava. En la arteria pulmonar es de 2000, y de 10^{-2} a 10^{-4} en los capilares pulmonares, lo que indica que el flujo turbulento es poco frecuente en condiciones normales.

Las probabilidades de turbulencia aumentan de acuerdo con el diámetro del vaso y la viscosidad de la sangre. En los vasos curvos hay una tendencia a perder el flujo axial y se favorece el movimiento radial, esto es, en dirección a la pared del vaso. Las colisiones y deformaciones de los eritrocitos también favorecen el flujo radial. Esto también ocurre en los sitios de bifurcación vascular, sobre todo en los vasos pulsátiles, como las arterias y arteriolas. El flujo es turbulento en los sitios de estenosis vascular, como cuando existen placas de ateroma o depósitos de fibrina o en las válvulas lesionadas del corazón, así como en la porción cóncava de las válvulas venosas, donde el depósito de plaquetas y fibrina favorece el crecimiento de un trombo. El flujo turbulento propicia que las plaquetas se activen y tiendan a adherirse al endotelio, sobre todo si éste se encuentra dañado. El incremento en las fuerzas de fricción hace que se exponga la glucoproteína Ib/X en la superficie de la plaqueta, que funciona como receptor del factor de Von Willebrand; a través de él se produce adhesión al vaso y la agregación con otras plaquetas (Fig. 17.10). Las plaquetas

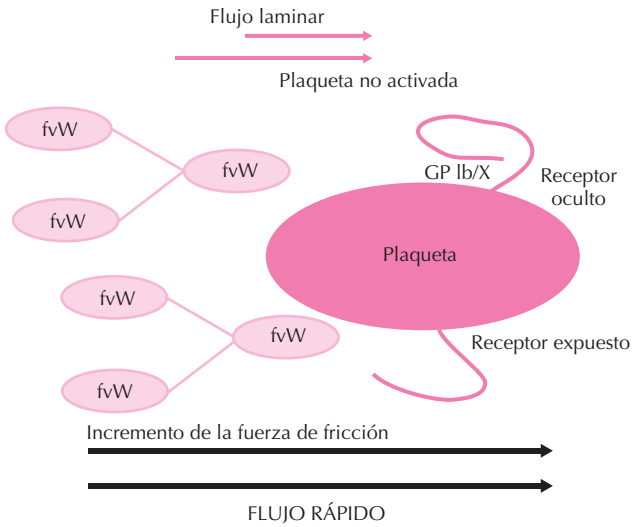


Figura 17.10. En condiciones de flujo laminar, la plaqueta mantiene oculto el receptor de factor de von Willebrand (fvW), la glucoproteína GP Ib/X. Cuando se incrementan las fuerzas de fricción por efecto de un flujo rápido o turbulento, se expone el receptor y fija fvWa la superficie de la plaqueta para unirla a la pared del vaso o a otras plaquetas activadas por las mismas fuerzas.

y los leucocitos se adhieren con más facilidad en la bifurcación de los vasos, sobre todo los arteriales, lo que explica que en estos sitios se formen placas de ateroma con mayor facilidad. Se ha demostrado que, cuando la presión de fricción contra la pared de las arteriolas es mayor, también se incrementa la adhesión de las plaquetas al colágeno que se encuentra por debajo del endotelio vascular. La adhesión de las plaquetas se encuentra mediada por el factor de Von Willebrand. La manera de formarse un trombo depende en gran medida de la velocidad del flujo sanguíneo en el vaso. En general, se forman trombos ricos en plaquetas, denominados *trombos blancos*, en los sistemas de alto flujo, como en las arterias, mientras que se forman trombos ricos en eritrocitos y fibrina, denominados *trombos rojos*, en regiones vasculares con estasis, como en las venas. El flujo turbulento expone a sufrir mayor daño vascular porque favorece una mayor interacción entre la pared y los elementos de la sangre, como los leucocitos, las plaquetas, las moléculas de adhesión celular (integrinas, selectinas, factor von Willebrand, fibronectina), la fibrina, los factores de la coagulación y las lipoproteínas.

BIBLIOGRAFÍA

Beutler E *et al*. *Williamns Hematology.* 6ª ed. New York, McGraw-Hill, 2001.

England J. Blood Cell Size. En: Koepke J (ed.). *Practical Laboratory Hematology*. New York, Churchill Livingstone, 1991; 6:109.

Erslev A, Gabusda T. *Pathophysiology of blood*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983.

Hoffman R. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3ª ed. New York, Churchill Livingstone, 2000.

Izaguirre R. Anemias hemolíticas por alteraciones de corazón y grandes vasos (macroangiopatía). En: López-Borrasca A, (ed.). *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología*. Salamanca, Ediciones Universidad de Salamanca, 1992; I:463.

Kaley G, Altura B. *Microcirculation*. Baltimore, University Park Press, 1977.

Labs KH *et al*. *Leucocitos e interacciones con el endotelio*. Barcelona, Prous Science, 1996.

Lee G *et al*. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9ª ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1999.

Loscalzo J. *Trombosis and Hemorrhage*. 3ª ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Nevaril C *et al*. Eritrocyte damage and destruccion induced by shearing stress. *J Clin Med Lab* 1968;

Capítulo 18

Fisiología del eritrocito

Josefa Piedras Ross

- Introducción
- Membrana del eritrocito
- Metabolismo del eritrocito
- Eritropoyesis
- Control de la eritropoyesis
- Factores nutricionales para la producción de eritrocitos
- Metabolismo del ácido fólico
- Metabolismo de la cobalamina
- Biosíntesis de la hemoglobina
- Destrucción del eritrocito
- Catabolismo de la hemoglobina
- Metabolismo de la bilirrubina
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El eritrocito (hematíe o glóbulo rojo) humano fue descrito por Leeuwenhoek ya en 1674. Es una de las células más especializadas y, al no tener organelas citoplásmicas, no puede sintetizar proteínas, no puede llevar a cabo reacciones oxidativas, ni tampoco sufrir mitosis. El eritrocito en reposo tiene la forma de una esfera indentada bilateralmente, frecuentemente descrita como un "disco bicóncavo". Tiene un diámetro que oscila entre 7.2 y 7.4 μm, un volumen promedio de 91 fL y una superficie de aproximadamente 135 μm^2 (Fig. 18.1). El eritrocito es capaz de atravesar capilares de 2.8 μm porque tiene un exceso de membrana, que además le permite formar una esfera de aproximadamente 150 fL cuando se hincha. El eritrocito se tiñe de color café-rojizo con el colorante de Wright, observándose el área central (de aproximadamente un tercio) relativamente pálida en comparación con la periferia, que refleja su forma bicóncava.

MEMBRANA DEL ERITROCITO

La membrana del eritrocito, también denominada "fantasma" o "estroma", contiene tres elementos estructurales: 1) una bicapa de lípidos, compuesta principalmente de fosfolípidos y colesterol no esterificado, que proporciona una barrera de permeabilidad entre el citosol del eritrocito y el ambiente externo; 2) proteínas transmembranales o integrales intercaladas en la bicapa lipídica; y 3) un esqueleto de la membrana para proporcionar integridad estructural al eritrocito (Fig. 18.2). La membrana contiene aproximadamente 52% de peso en proteínas, 40% en lípidos y 8% en carbohidratos. La mayoría de los carbohidratos se encuentra en las glucoproteínas y una pequeña porción en los glucolípidos.

Lípidos. Prácticamente todos los lípidos del eritrocito maduro se encuentran en la membrana. Los lípidos comprenden 50 a 60% de la masa de la membrana del eritrocito. Los principales lípidos de membrana son los fosfolípidos y el colesterol, y se encuentran en cantidades casi iguales. También se encuentran presentes pequeñas cantidades de glucolípidos, principalmente globósidos. La mayoría de los fosfolípidos son fosfoglicéridos e incluyen: fosfatidilcolina (28% del total de fosfolípidos) fosfatidiletanolamina (27%), esfingomielina (26%), fosfatidilserina (13%) y fosfatidilinositol.

En el eritrocito, el colesterol se encuentra en su forma libre, no esterificada, y es casi completamente hidrofóbico. Su papel primario parece radicar en el control de la fluidez de la membrana incluso bajo condiciones que podrían llevar a la cristalización de los fosfolípidos y a la rigidización de la bicapa.

Proteínas. Históricamente las proteínas de membrana se caracterizan por su afinidad de tinción con colorantes específicos de proteínas (Coomassie) o de carbohidratos (PAS). Empleando electroforesis con gel de poliacrilamida-dodecil sulfato de sodio se identifican siete bandas mayores cuando se tiñen con Coomassie, mientras que con tinción de PAS sólo se observan cuatro bandas mayores. Originalmente, las siete bandas mayores de proteínas se identificaban por designación numérica (del 1 al 7). Con el empleo de electroforesis de mayor resolución las nuevas bandas identificadas recibieron una designación decimal. Ahora, muchas de estas proteínas no son identificadas por número, sino por nombres específicos asignados por su estructura química. Dentro de las proteínas teñidas con Coomassie se encuentran la espectrina, la anquirina, el canal aniónico, la proteína cinasa, el transportador de glucosa, la actina y la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa. Las tres proteínas teñidas con PAS se denominan glucoforinas. En la actualidad, la clasificación más común comprende las categorías de proteínas de membrana, integrales y periféricas. Las primeras son proteínas globulares, sólo solubles en detergentes, mientras que las periféricas se pueden extraer de la membrana empleando soluciones tampón acuosas neutras. De las proteínas que se tiñen con Coomassie, sólo las bandas 3, 4.5 y 7 constituyen proteínas integrales. Todas las proteínas que se tiñen con PAS son integrales.

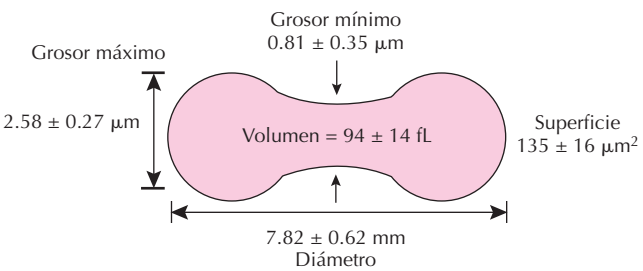


Figura 18.1. Morfología eritrocítica.

Funciones de la membrana

En general la membrana actúa como una barrera para la penetración de todos lo solutos. Las sustancias no polares difunden a través de la membrana a una velocidad proporcional a su solubilidad en solventes orgánicos. Los solutos polares aparentemente cruzan la membrana en sitios especializados. La membrana del eritrocito posee varias proteínas de transporte especializado, incluyendo el canal aniónico (banda 3), diferentes transportadores catiónicos, un transportador de la glucosa, un transportador de la urea y un canal de agua. Los aniones parecen cruzar la membrana por dos vías discretas. La primera es una reacción mediada por el canal aniónico, en la que un anión interno se intercambia por uno externo, como es el caso del intercambio de cloruro-bicarbonato en los eritrocitos que se mueven entre los pulmones y los tejidos. La segunda vía aniónica es por difusión lenta. La glucosa entra al eritrocito por difusión facilitada mediada por el transportador de glucosa (banda 4.5). La membrana es sólo ligeramente permeable a los principales cationes monovalentes

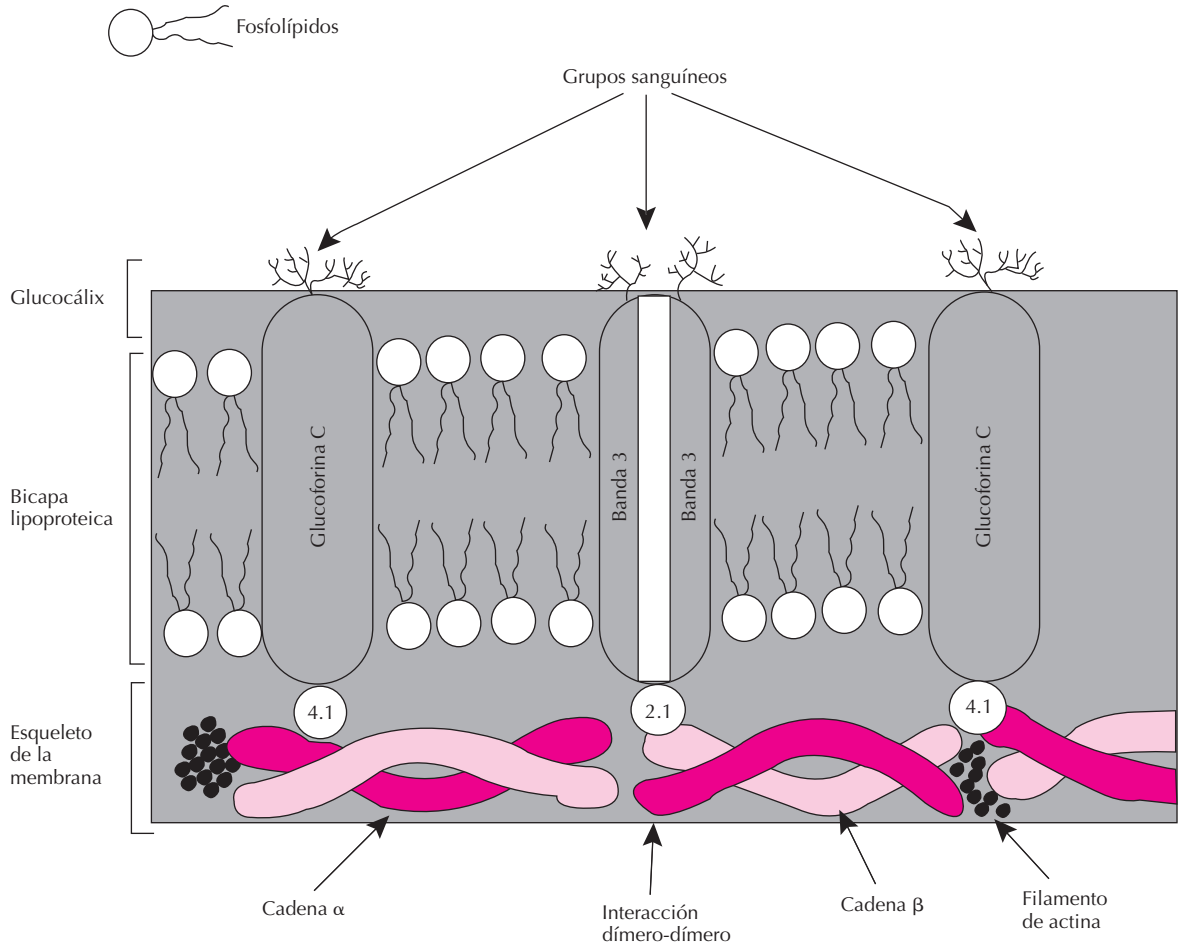


Figura 18.2. Estructura de la membrana eritrocitaria.

como el sodio y el potasio, y su movimiento depende de un mecanismo de transporte que requiere energía en forma de ATP (bomba catiónica). Dentro del eritrocito humano, el potasio es el catión predominante, en tanto que el sodio es un constituyente menor, mientras que en el plasma la relación es inversa.

Estructura de la hemoglobina

La hemoglobina es una proteína conjugada con un peso molecular aproximado de 64 500 D. La molécula de hemoglobina es aproximadamente esférica, con un diámetro de 6.4 nm. Es un tetrámero formado de 2 pares de cadenas de polipéptidos, denominados globinas. A cada una de estas cadenas se encuentra unido un grupo prostético altamente colorido, el hem, que es un complejo de hierro y protoporfirina IX.

Estructura de la globina. Las cadenas de polipéptidos en la hemoglobina difieren la una de la otra en la secuencia de aminoácidos. La cadena α consta de 141 aminoácidos, y las cadenas no α (β, γ, δ), de 146 aminoácidos. A pesar de las diferencias existentes en la estructura primaria de las cuatro cadenas de la hemoglobina normal, su estructura secundaria es muy similar. Aproximadamente el 75% de los aminoácidos en las cadenas α y β está en forma de hélices, designadas por letras, de la A a la H (Fig. 18.3). Entre las hélices se localizan los segmentos no helicales: NA, AB, CD, EF, FG, GH y HC, que permiten a la molécula doblarse. En la cadena de polipéptidos, un aminoácido en particular se puede nombrar por su número secuencial, o por su número en la hélice. El hierro del hem forma una unión covalente con la histidina F8 (aminoácido número 8 de la hélice F), y cuando se une el oxígeno forma una unión covalente con el hem y con la histidina E7. En solución acuosa los aminoácidos polares de las cadenas de polipéptidos se orientan hacia la superficie molecular para interactuar con el agua, haciendo a la molécula soluble. Los grupos no polares se orientan hacia el interior impartiendo estabilidad a la molécula. Cuando se unen las cuatro cadenas de polipéptidos para formar la molécula de hemoglobina, cada cadena se coloca en el vértice de un tetraedro regular.

Estructura del hem. El hem está compuesto de un átomo de hierro (Fe^{2+}) coordinado con cuatro anillos

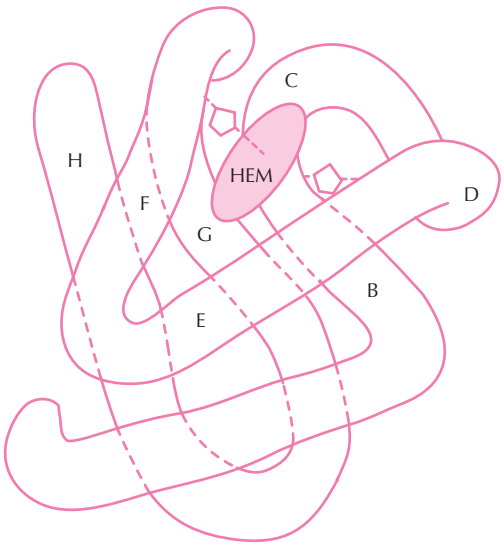


Figura 18.3. Estructura terciaria de una cadena de polipéptidos de globina. El hem está suspendido en una hendidura entre las hélices E y F.

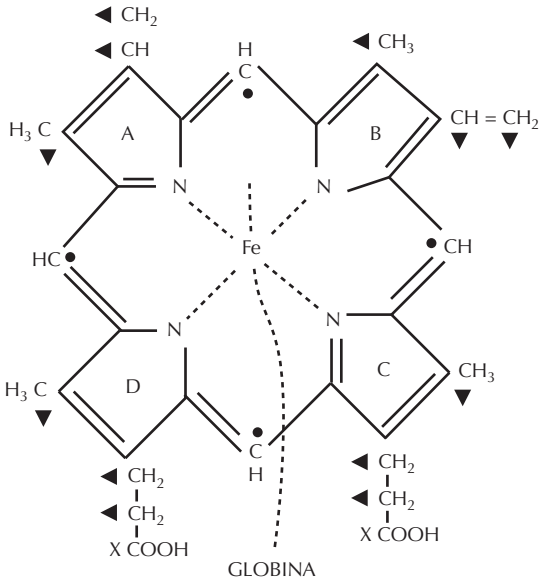


Figura 18.4. Estructura química del hem y su forma de unión con la globina para formar hemoglobina.

pirrólicos a través de un átomo de nitrógeno. Los cuatro anillos pirrólicos (protoporfirina IX) se designan con las letras A, B, C y D. De los 8 lugares en la periferia de los tetrapirroles, cuatro están ocupados por grupos metil (CH_3), dos por grupos vinil ($CH=CH_2$) y dos por ácido propiónico (CH_2–CH_2–COOH) (Fig.18.4).

Hemoglobina normal y sus variantes

Las hemoglobinas A, A_2, F, Gower I, Gower II y Portland se encuentran en diferentes proporciones dependiendo de la edad del individuo. La hemoglobina F, o hemoglobina fetal ($\alpha 2, \gamma 2$), es la predominante durante la vida fetal y la primera infancia. Durante el primer año de vida la hemoglobina F es gradualmente reemplazada por hemoglobina A ($\alpha 2, \beta 2$), y en los adultos sólo se encuentran pequeñas cantidades de hemoglobina F (<1%). La hemoglobina A_2 ($\alpha 2, \delta 2$) se encuentra en cantidades relativamente pequeñas en el feto (0.5%), y alcanza del 2 al 3% en el adulto. Las hemoglobinas Gower I ($\zeta 2, \epsilon 2$), Gower II ($\alpha 2, \epsilon 2$) y Portland ($\zeta 2, \gamma 2$) son hemoglobinas embrionarias que sólo se encuentran normalmente durante los tres primeros meses del desarrollo fetal.

Hemoglobinas glucosiladas. Las variantes adquiridas de la hemoglobina normal son aquellas que se forman por modificación postsintética de la molécula de globina, habitualmente por la adición de un componente al amino terminal de la cadena β. La variante mejor caracterizada es la hemoglobina A_{1c}, cuya concentración normal es de 3.5%, y puede aumentar 2 a 3 veces en individuos diabéticos. El grado de síntesis de las hemoglobinas glucosiladas depende de la concentración de glucosa en sangre. Así, la concentración de hemoglobina A_{1c} en un momento dado es proporcional al promedio de glucosa sanguínea en los 2 a 3 meses previos.

Función de la hemoglobina

Las hemoglobinas son unas de las hemoproteínas existentes en la naturaleza más difundidas y especializadas, y se encuentran en procariotas, hongos, plantas y animales. Estas proteínas permiten la unión reversible del O_2 al hem y facilitan el intercambio de CO_2 entre los pulmones y los tejidos. En estudios recientes se ha demostrado la importancia de la hemoglobina en el control del tono muscular mediado por NO. En los vertebrados, la hemoglobina es el principal componente del citoplasma del eritrocito, y constituye el 90% del peso seco de los eritrocitos.

En el ser humano en reposo se consumen aproximadamente 250 mL de oxígeno/min y se producen 200 mL de dióxido de carbono/min. Durante el ejercicio estas cantidades se pueden incrementar hasta 10 veces.

Curva de disociación del oxígeno de la hemoglobina. Cada gramo de hemoglobina a saturación une 1.39 mL de oxígeno. La presión de oxígeno, de 100 mm de Hg en la sangre arterial y de 35 mm Hg en la sangre venosa, determina el grado de saturación de oxígeno de la hemoglobina. La relación entre presión de oxígeno (pO_2) y saturación de la hemoglobina por el oxígeno se describe mediante la curva de disociación de la hemoglobina (Fig. 18.5).

La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno suele expresarse por la presión de oxígeno a la cual la hemoglobina está saturada al 50% (P_{50}). El valor promedio en varones normales no fumadores es de 26 mm Hg; es ligeramente más alta en mujeres no fumadoras. Cuando la afinidad por

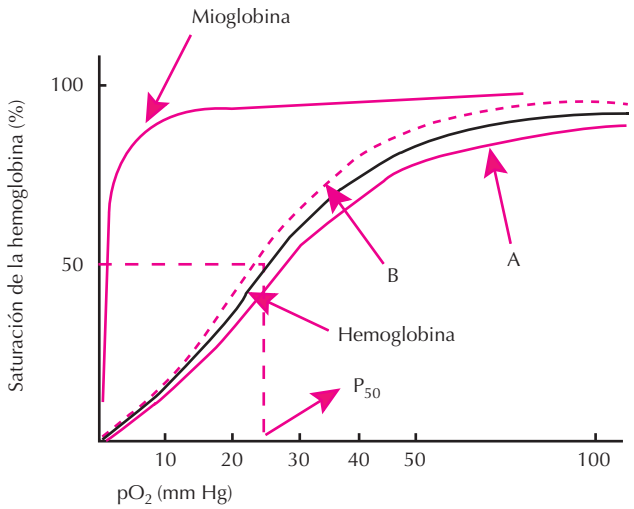


Figura 18.5. Curva de disociación de la hemoglobina y su diferencia con la curva de disociación de la mioglobina.

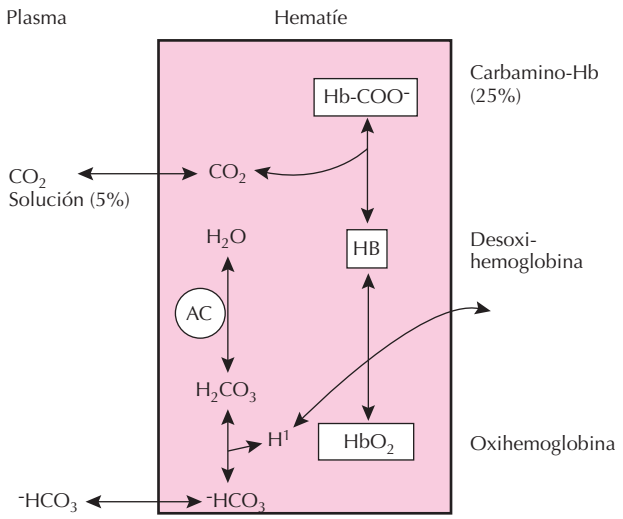


Figura 18.6. Transporte del CO_2 eritrocitario.

el oxígeno aumenta, la curva de disociación se desplaza hacia la izquierda y la P_{50} disminuye. Por el contrario, cuando la afinidad disminuye, la curva se desplaza hacia la derecha y la P_{50} aumenta. La curva de disociación de una única subunidad hem-polipéptido (mioglobina) es hiperbólica, y la afinidad por el oxígeno es mucho mayor que la de la hemoglobina. La forma sigmoide de la curva de disociación de la hemoglobina se debe a la interacción entre las cuatro unidades heme-polipéptido de la hemoglobina.

Los principales factores que afectan a la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno son: pH, temperatura y concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). El efecto del pH es conocido como *efecto Bohr*, el cual favorece la unión y el transporte del oxígeno y del CO_2. La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno disminuye a medida que aumenta la acidez (Fig. 18.5; A = pH 7.2 y B = pH 7.6). Dado que los tejidos son ricos en CO_2, y que éste se convierte en ácido carbónico por acción de la anhidrasa carbónica, el pH es más bajo en los tejidos que en la sangre arterial. Así, el efecto Bohr facilita la transferencia del oxígeno a los tejidos. En los pulmones se toma oxígeno y se libera CO_2, lo que condiciona que el pH aumente y que la curva de disociación se desplace a la izquierda, aumentando la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

El 2,3-DPG constituye el compuesto fosforilado más abundante dentro del eritrocito. Las subunidades β de la hemoglobina desoxigenada unen 2,3-DPG en relación molar 1:1, disminuyendo la afinidad por el oxígeno y facilitando su liberación a los tejidos. El aumento de la afinidad por el oxígeno de la sangre de banco almacenada se debe a la disminución de la concentración de 2,3-DPG. La concentración de este compuesto fosforilado retorna a cifras normales después de 7 a 12 horas de que la sangre sea transfundida. Los cambios en la concentración de 2,3-DPG desempeñan un papel muy importante en la adaptación a la hipoxia; por ejemplo, en la exposición a las grandes altitudes aumenta el 2,3-DPG eritrocitario, la afinidad por el oxígeno disminuye, y de esta forma se facilita su liberación a tejidos.

Transporte de dióxido de carbono. El transporte de CO_2, a diferencia de lo que ocurre con el transporte de oxígeno, no se lleva a cabo por unión directa con el hem (Fig. 18.6). El CO_2 difunde libremente dentro del eritrocito y se combina con el agua por acción de la anhidrasa carbónica (AC) para formar el ácido carbónico (H_2CO_3). Este último se disocia en iones hidrógeno y bicarbonato. El bicarbonato difunde libremente, sale del eritrocito y es transportado por el plasma hasta los pulmones, donde la ventilación conserva el pCO_2 bajo, dando lugar a la reacción inversa, así como a la excreción del CO_2 en el aire espirado. Aproximadamente el 85% del CO_2 tisular se procesa de esta forma. Del 15% restante, el 5% es transportado en solución y el 10% se une a los grupos amino N-terminal de la hemoglobina desoxigenada formando la carbaminohemoglobina.

METABOLISMO DEL ERITROCITO

Para mantener el metabolismo energético, el eritrocito requiere un ingreso constante de glucosa. Al no tener mitocondrias, el eritrocito obtiene los compuestos de alta energía por dos vías: la glucólisis anaeróbica (ciclo de Embden-Meyerhof) y la vía aeróbica de las pentosas fosfato (Fig. 18.7).

Ciclo de Embden-Meyerhof. En condiciones normales, el 90% de la glucosa que entra al eritrocito se metaboliza por la vía anaeróbica y sólo el 10% por la aeróbica. Los tres productos más importantes del ciclo de Embden-Meyerhof son: el NADH, un cofactor de la reacción de la metahemoglobina reductasa; el ATP, considerado el nucleótido de fosfato de más alta energía, necesario para la bomba catiónica; y el 2,3-DPG, regulador de la función de

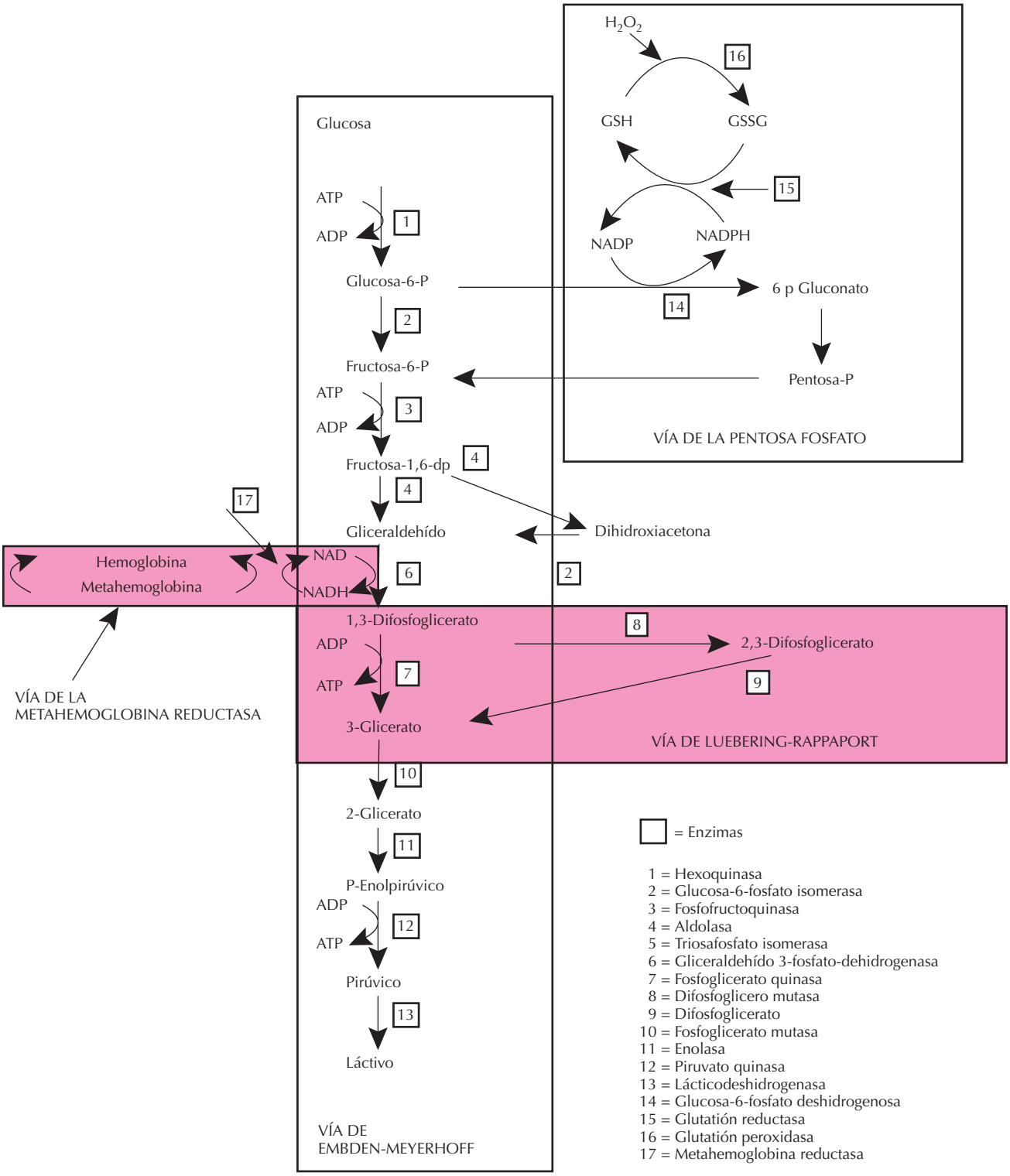


Figura 18.7. Vía de la glucólisis anaerobia o vía de Embden-Meyerhoff, y vía de la glucólisis aerobia o vía de las pentosas fosfato.

la hemoglobina. Por cada molécula de glucosa que entra a la vía anaeróbica se generan 2 moléculas de NADH (Fig. 18.7, reacción 6) y dos moléculas de ATP (reacciones 7 y 12). Esta ganancia neta de ATP puede disminuir dependiendo de la actividad de la vía de Luebering-Rapaport para la síntesis de 2,3-DPG (reacciones 8 y 9).

Vía de las pentosas. El producto más importante de ésta vía aeróbica es el fosfato de dinucleótido nicotinami-

da-adenina (NADPH). El NADPH se emplea como cofactor en la reducción del glutatión oxidado. La otra función de la vía de las pentosas es la conversión de las hexosas a pentosas, para la utilización de éstas en la vía anaeróbica.

Metabolismo del glutatión. El glutatión es el principal agente reductor que protege a la hemoglobina de la oxidación. Con tal fin, el glutatión reducido (GSH) es oxidado formando el glutatión oxidado (GSSG), que a su vez es reducido por acción del NADPH (reacción 14), catalizada por la metahemoglobina reductasa.

ERITROPOYESIS (véase Capítulo 19)

El término *eritrón* se emplea para referirse al conjunto de los eritrocitos adultos junto con sus progenitores, con el objeto de reforzar la idea de que funcionan como un órgano. Las células que conforman este órgano provienen de células progenitoras indiferenciadas y pluripotentes de la médula ósea. Una vez comprometidos, los progenitores eritroides progresan a través de diferentes etapas de duplicación y maduración hasta llegar al reticulocito y finalmente al eritrocito, una célula funcionalmente muy especializada.

El progenitor más temprano comprometido con el linaje eritroide es la unidad formadora de brotes eritroides (BFU-E, del inglés *burst forming unit-erythroid*). Se define así por su capacidad para formar un "brote" en un medio de cultivo semisólido (colonia formada de varios cientos de células). A medida que progresa la maduración se desarrolla la unidad formadora de colonias eritroides (CFU-E, del inglés *colony forming unit-erythroid*). Se requieren entre 12 y 15 días para que una célula en la etapa de BFU-E madure hasta eritroblasto. Durante la maduración de los precursores eritroides probablemente ocurren entre 3 y 5 divisiones. Así, de cada proeritroblasto se obtienen entre 8 y 32 eritrocitos maduros (Fig. 18.8). La división celular cesa en la etapa de eritroblasto policromatófilo. Los eritroblastos ortocromáticos ya no pueden sintetizar ADN y en consecuencia no se pueden dividir.

La unidad anatómica de la eritropoyesis en el adulto normal es la "isla eritroblástica". Consta de uno o dos macrófagos centrales rodeados por células eritroides en maduración. El citoplasma de los macrófagos se extiende como seudópodos sobre la superficie de los eritroblastos que forman una corona que rodea a los macrófagos. A medida que el eritroblasto madura, se desplaza a lo largo de las extensiones del macrófago y, cuando ha alcanzado la madurez suficiente para la expulsión del núcleo, establece contacto con una célula endotelial, pasa a través de un poro en el citoplasma de esta célula y alcanza la circulación. El núcleo, expulsado antes de que la célula abandone la médula ósea, es fagocitado y degradado por los

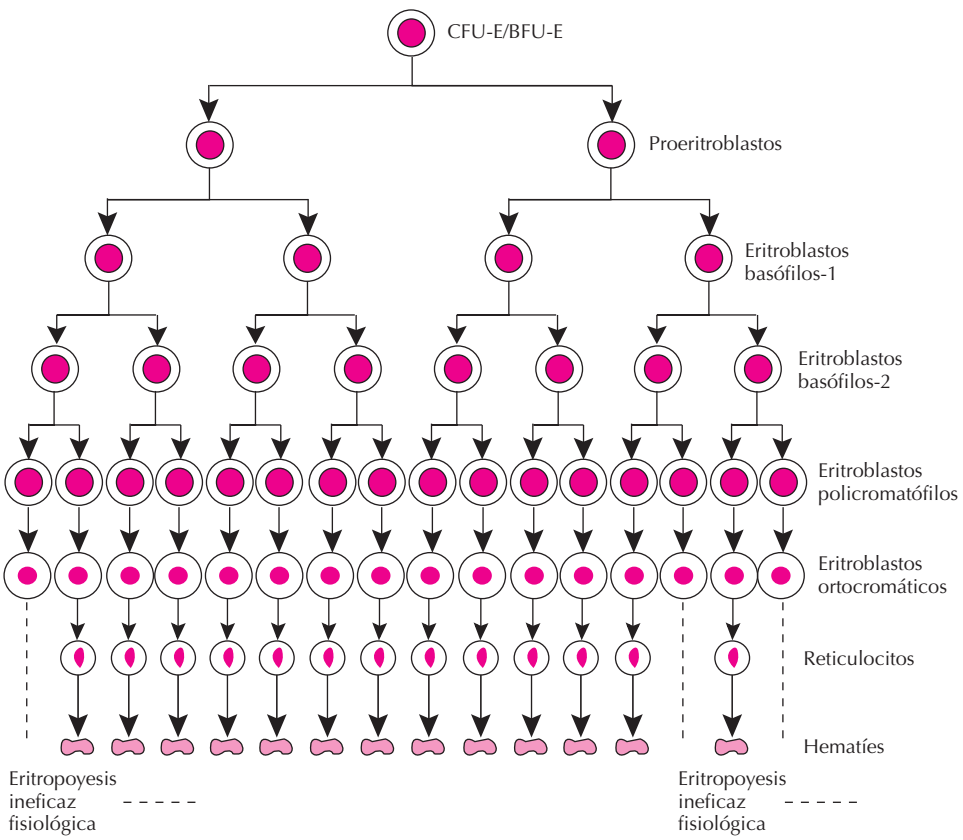


Figura 18.8. Eritropoyesis: proliferación y maduración celular.

macrófagos de la misma. La "isla eritroblástica" es una estructura frágil, y habitualmente suele disgregarse o romperse durante el proceso de obtención de una muestra de médula ósea con aguja de aspiración.

Proeritroblasto. Es una célula grande de 20 a 25 μm de diámetro, ligeramente oval o irregularmente redondeada. El núcleo ocupa aproximadamente 80% de la célula y contiene cromatina fina y distribuida en pequeños cúmulos. Puede tener uno o varios nucléolos. La intensa basofilia del citoplasma se debe a la alta concentración de polirribosomas.

Eritroblasto basófilo. Es más pequeño que el proeritroblasto: mide de 16 a 18 μm. El núcleo ocupa 75% del área de la célula y está compuesto de heterocromatina de color violeta oscuro, intercalada con eucromatina de color rosa, y unida por bandas irregulares lineales que se asemejan a los rayos de una rueda o a la esfera de un reloj. El citoplasma es de color azul pálido.

Eritroblasto policromatófilo. Después de la segunda división mitótica de la serie eritropoyética, el citoplasma cambia de azul a rosa conforme la hemoglobina diluye el contenido de los polirribosomas. En este estadio de maduración la célula mide de 12 a 15 μm de diámetro. El núcleo ocupa menos de la mitad del área celular, y la heterocromatina forma cúmulos bien definidos en un patrón de tablero de damas.

Eritroblasto ortocromático. Después de la última división mitótica de la serie eritropoyética, la concentración de hemoglobina aumenta dentro del eritroblasto. Más que cualquiera de sus predecesores, esta célula se tiñe como un eritrocito maduro. El núcleo es completamente denso; su tamaño varía de 10 a 15 μm de diámetro, ocupa aproximadamente una cuarta parte del área celular y es excéntrico.

Reticulocito. La expulsión del núcleo *in vitro* es un fenómeno que requiere minutos. *In vivo* esta expulsión puede ocurrir cuando el eritroblasto forma parte de la "isla eritroblástica" o durante su paso a través de las paredes de los sinusoides de la médula ósea. Cuando el reticulocito entra en la circulación contiene mitocondrias, pocos ribosomas, centríolo y remanentes del cuerpo de Golgi. Las tinciones supravitales con azul de cresil brillante o con nuevo azul de metileno producen agregados de ribosomas, mitocondrias y otros organelos citoplásmicos. Estos agregados se tiñen de azul oscuro y forman bandas reticulares, que le dan al reticulocito su nombre. El reticulocito circulante necesita de 24 a 48 h para madurar. Durante este período se lleva a cabo la síntesis del último 20% de su contenido final de hemoglobina. Cuando el reticulocito se convierte en eritrocito maduro pierde la capacidad para sintetizar hemoglobina.

CONTROL DE LA ERITROPOYESIS

Existe un mecanismo que, además de mantener al eritrón dentro de límites normales, media la respuesta en diversas situaciones normales y anormales. En términos generales este sistema de control opera de la siguiente manera: la alteración en la concentración de hemoglobina circulante produce cambios en la tensión de oxígeno en el riñón. Como respuesta a la hipoxia, el riñón secreta una hormona llamada eritropoyetina. Esta hormona induce a las células progenitoras eritroides a diferenciarse en proeritroblastos, produciendo una expansión de la médula eritroide y un incremento en la producción de glóbulos rojos y, como resultado final, un aumento en la concentración de oxígeno tisular.

Eritropoyetina. Ya en 1906 Carnot y Deflandre propusieron por primera vez la regulación humoral de la eritropoyesis, pero no fue hasta 1957 cuando se reconoció el papel primario del riñón en esta regulación. La eritropoyetina es una glucoproteína producida por el riñón, tiene un peso molecular de 34 kD y contiene 30% de carbohidratos. Las células especializadas productoras de eritropoyetina se han identificado en el intersticio del parénquima renal y hepático, y es sintetizada *de novo* en respuesta a la hipoxia, ya que no existen reservas detectables de la hormona. El mecanismo por el cual la hipoxia estimula la síntesis de eritropoyetina radica en que el gen de la eritropoyetina contiene secuencias que son sensibles al oxígeno y que están involucradas en la regulación de la expresión del gen de la eritropoyetina.

La eritropoyetina actúa sobre las células eritroides inmaduras para que sobrevivan, proliferen y se diferencien en eritrocitos circulantes. El primer paso consiste en la unión de la hormona a moléculas específicas en la superficie de la célula denominadas receptores de eritropoyetina. La activación de los receptores genera una señal intracelular en los precursores eritroides inmaduros que favorece la supervivencia de estas células, que de otra forma morirían por apoptosis. La eritropoyetina también estimula la proliferación, aunque no se ha demostrado su efecto directo en la diferenciación de células hematopoyéticas primitivas. En presencia de eritropoyetina se evita la muerte celular, y las células eritroides pueden entonces diferenciarse y formar eritrocitos. Estos hallazgos sugieren que la hormona estimula la diferenciación eritroide simplemente permitiendo que las células sobrevivan, lo cual es un prerrequisito para que las células proliferen y maduren. La densidad de los receptores de eritropoyetina en células eritroides es relativamente pequeña (1000 moléculas/célula), y es variable, en función de la respuesta y la dependencia de las células a la eritropoyetina. Los receptores se han identificado mediante autorradiografía en la BFU-E, y su densidad incrementa cuando ésta madura a CFU-E. Las células eritroides en la etapa entre CFU-E y proeritroblasto parecen tener la más alta densidad de receptores, los cuales disminuyen a medida que madura el proeritroblasto y prácticamente desaparecen en la etapa de eritroblasto ortocromático.

FACTORES NUTRICIONALES PARA LA PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS

Es necesaria una gran cantidad de materiales para la eritropoyesis. Ninguno de ellos es único, es decir, ninguno

es necesario exclusivamente para la eritropoyesis, sino que también lo es para otros sistemas en el organismo. Se mencionarán sólo aquellos nutrientes cuyo aporte es de importancia crucial y cuya deficiencia ocasiona cambios en la sangre, como el hierro, el ácido fólico y la cobalamina (vitamina $_{B12}$).

Metabolismo del hierro. El hierro es un elemento esencial para todas las células vivas y participa en numerosas vías metabólicas. La dependencia de hierro que tienen todas las formas de vida se relaciona con la facilidad con la cual el hierro es reversiblemente oxidado (Fe^{3+}) y reducido (Fe^{2+}), así como con su abundancia en la tierra y en el agua. El hierro en los tejidos no existe como catión libre, sino que se encuentra unido o incorporado a diversas proteínas.

En condiciones normales el contenido total de hierro en el organismo es de aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal en los niños a término, de 50 mg/kg en el varón adulto y de 35 mg/kg en la mujer adulta. Esta disparidad refleja la alta frecuencia de deficiencia de hierro en la mujer. Del contenido total de hierro en el organismo, sólo una pequeña porción (menos de 0.1 %) se encuentra en el plasma. En el suero, el ion férrico se mantiene soluble uniéndose a la transferrina, que sirve como un mediador entre el metabolismo sistémico y celular del hierro. El receptor de la transferrina, proteína de membrana específica, funciona como el puerto de entrada de la transferrina a la célula. Una vez dentro de la célula, el hierro se disocia de la transferrina (que abandona la célula e inicia otro circuito de la transferrina), y es distribuido a las proteínas celulares que contienen hierro, o es almacenado en una forma no tóxica en la ferritina o en la hemosiderina. Cinéticamente la transferrina constituye el compartimiento más activo, ya que su hierro es normalmente reemplazado o recambiado al menos 10 veces cada 24 horas. La mayoría del hierro en el organismo se encuentra en forma de compuestos hemínicos, especialmente hemoglobina y mioglobina (Tabla 18.1). La ferritina y la hemosiderina son las dos formas de almacenamiento de hierro en el organismo, y constituyen aproximadamente el 30% del hierro total, o cerca de 1 g en el varón. En la mujer sólo 200 a 400 mg de hierro se encuentran en forma de reservas.

Receptor soluble de la transferrina. Uno de los avances más valiosos en la evaluación clínica de la eritropoyesis fue la detección del receptor soluble de la transferrina en el plasma. Se ha demostrado que su concentración está estrechamente relacionada con el número de precursores de la serie roja en la médula ósea, de tal forma que constituye un ensayo cuantitativo del grado de eritropoyesis.

Balance del hierro. En los sujetos normales, el contenido total de hierro en el organismo tiende a permanecer dentro de límites relativamente estrechos, lo cual se logra mediante un control de la absorción más que de la eliminación del metal. El hierro se pierde cuando las células, especialmente del tracto gastrointestinal y urinario, se eliminan por descamación. Aunque el hierro es un componente fisiológico del sudor, sólo se pierden pequeñas cantidades (22.5 µg/L) por esta vía. Se ha estimado que la pérdida promedio total de hierro es de 1.0 mg/día en el varón adulto y en la mujer menopaúsica. La mujer menstruante pierde una cantidad adicional de aproximadamente 0.006 mg/kg/día. En la mujer embarazada la pérdida de hierro es cerca de 3.5 veces mayor que la del varón. En condiciones ideales estas pérdidas se equilibran por una cantidad equivalente de hierro absorbido de la dieta.

Tabla 18.1. Composición aproximada de los compuestos que contienen hierro en el ser humano (varón de 70 kg)

	Contenido de hierro (g)	% del hierro total
COMPUESTOS HEMÍNICOS		
Hemoglobina en sangre	2.6	65.0
Mioglobina en músculo	0.13	6.0
Citocromos	—	—
Catalasa y peroxidasa	—	—
Aconitasa	—	—
Ferroquelatasa	—	—
COMPUESTOS NO HEMÍNICOS		
Transferrina	0.003	0.1
Ferritina	0.520	13.0
Hemosiderina	0.480	12.0
Otros	0.140	3.6

Absorción del hierro. La absorción de hierro se lleva a cabo en el intestino delgado proximal. El hombre y otros mamíferos omnívoros parecen tener al menos dos vías distintas de absorción del hierro: una para el hierro unido al hem y la otra para el hierro en forma de ion ferroso. El hierro de la dieta se debe convertir a una de estas dos formas para ser absorbido. El hierro hem deriva de la hemoglobina, la mioglobina y de otras proteínas-hem presentes en los alimentos de origen animal. Por exposición al ácido y a las proteasas del jugo gástrico el hem se libera de su apoproteína y el hierro es oxidado a su forma férrica, formando hemina. Esta molécula entra intacta a la célula de la mucosa intestinal, uniéndose probablemente a un receptor aún no identificado. El hierro no hemínico tiene que ser reducido a su forma ferrosa para poder ser absorbido. La absorción de hierro hem no se ve afectada por la composición de la dieta; sin embargo, el hem afecta de forma importante a la absorción del hierro no hem. Los dos principales favorecedores dietéticos de la absorción del hierro no hemínico son el ascorbato y la carne. La absorción del hierro es un proceso que involucra dos pasos distintos: a) captación por la mucosa y b) transferencia de la célula de la mucosa a la lámina propia, de donde entra al plasma. Ambos pasos involucran transportadores específicos. El Fe^{2+} entra a la célula por la acción del *transportador del metal divalente* (DMT1, del inglés *divalent metal transporter 1*); dentro de la célula una parte del hierro es almacenada y la otra es transportada a través de la membrana basolateral. Se piensa que la *ferroportina* funciona como un transportador de Fe^{2+} basolateral. La ferroxidasa *hepaestina* facilita la exportación del hierro basolateral

posiblemente oxidándolo a su forma Fe^{3+} para unirse a la apotransferrina del plasma.

La absorción de hierro está regulada básicamente por dos factores: la cantidad de hierro de reserva (cuando las reservas disminuyen hay una mayor absorción y viceversa) y la magnitud de la eritropoyesis (cuando la producción de glóbulos rojos disminuye hay una menor absorción, y viceversa). El descubrimiento reciente de una pequeña hormona peptídica ha dado luz al posible mecanismo regulador de la absorción intestinal de hierro. La *hepcidina* tiene una estructura similar a la de los péptidos antimicrobianos, se sintetiza en el hígado y está presente en el plasma. La expresión de *hepcidina* está incrementada en animales con sobrecarga de hierro, y los pacientes con expresión disminuida del péptido desarrollan anemia por deficiencia de hierro. Estas observaciones hacen de la *hepcidina* un candidato atractivo como regulador soluble de la absorción intestinal de hierro.

Hierro en la dieta. En una dieta equilibrada, la ingesta promedio de hierro oscila entre 10 y 30 mg/día. Si aceptamos una absorción de 5 a 10%, se obtiene 1 mg, cantidad necesaria para reponer la que se pierde diariamente (Fig. 18.9).

Circuito del hierro. La fuente y el destino de reciclaje más importantes del hierro son sin lugar a dudas el eritrón. Al final de sus 4 meses de vida, los eritrocitos son fagocitados por los macrófagos del reticuloendotelio (primariamente en el bazo), los cuales lisan las células y rompen la hemoglobina para liberar su hierro. Este proceso no se conoce con exactitud, pero parece involucrar la acción de la *heme oxigenasa* para la degradación enzimática del hem. Algo de este hierro puede permanecer almacenado en macrófagos como ferritina o hemosiderina, pero la mayoría es liberado al plasma, donde se une a la transferrina, completando el ciclo (Fig. 18.10). En el ser humano normal, aproximadamente 30 mg de hierro completan el ciclo cada día. Una pequeña cantidad de hierro (menos de 2 mg) abandona el plasma diariamente para entrar a las células del parénquima hepático, donde puede ser almacenado o empleado para la síntesis de proteínas hemínicas tales como mioglobina y citocromos.

Hierro de reservas. El hierro intracelular es almacenado en dos compuestos: la ferritina y la hemosiderina. La apoferritina forma una especie de concha o cáscara que consta de 24 subunidades, en cuyo interior se pueden

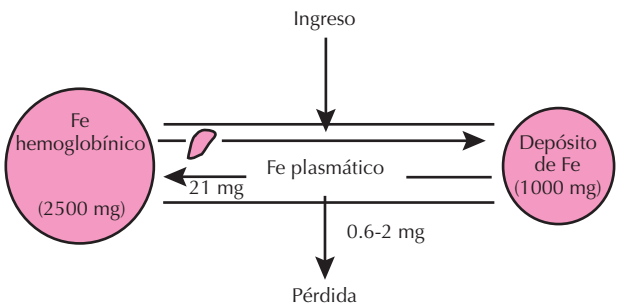


Figura 18.9. Ajuste del balance de hierro.

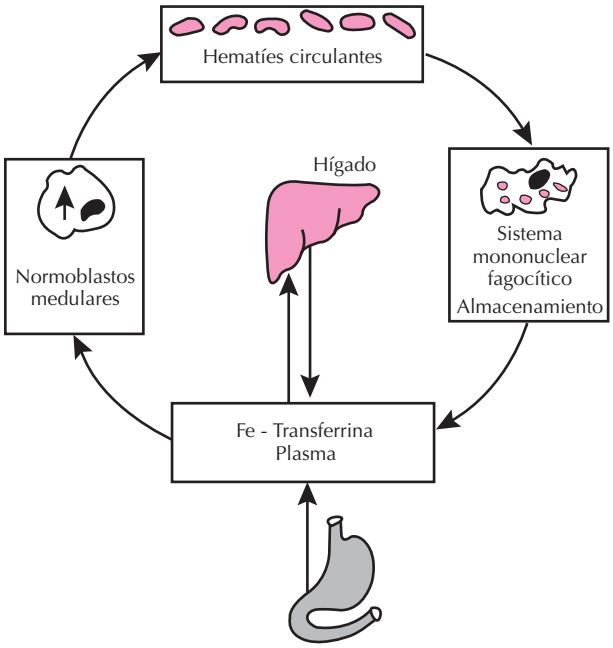


Figura 18.10. Circuito interno del hierro.

almacenar hasta 4500 átomos de hierro. El hierro en forma reducida entra a la molécula y es oxidado a Fe^{3+} por el oxígeno molecular, y es depositado irregularmente y en cantidades variables, formando microcristales. La hemosiderina no constituye una entidad química definible. Parece estar formada por la degradación incompleta de la ferritina y la conglomeración de hierro y otros constituyentes subcelulares. Difiere de la ferritina por tener una relación hierro-proteína más alta y por ser menos soluble en agua. Desde el punto de vista fisiológico, el hierro almacenado en la hemosiderina representa una forma más estable y menos disponible que el hierro almacenado en la ferritina.

METABOLISMO DEL ÁCIDO FÓLICO

Estructura química. El ácido fólico (ácido pteroilglutámico) está compuesto de un anillo de pteridina, de paraminobenzoato y de una o más cadenas laterales de glutamato. El ácido fólico se encuentra en la naturaleza en forma de conjugados, en los que múltiples ácidos glutámicos se unen mediante uniones peptídicas (poliglutamatos). Para formar el compuesto funcional, los folatos se deben reducir a tetrahidrofolatos (FH4) por acción de la enzima *dihidrofolato reductasa*. En la forma reducida pueden aceptar fragmentos de un carbono tales como metil ($-CH_3$), formil (-CHO), metilen ($-CH_2-$) y metenil (=CH-).

Nutrición

Fuentes. Los folatos son sintetizados por plantas superiores y por microorganismos, por lo que están ampliamen-

te distribuidos en muy diversos alimentos. Las fuentes vegetales más ricas son: brócoli, espárragos, espinaca, lechuga, plátanos, limones y melón; los alimentos de origen animal con más abundancia de folatos son el hígado y el riñón. La dieta promedio diaria contiene de 400 a 600 μg de folato. La cocción prolongada de los alimentos puede disminuir en forma importante su contenido en folatos.

Necesidades diarias. Éstas son 400 μg/día en el adulto normal, de 600 μg en la mujer embarazada, de 500 μg en la mujer lactante y cantidades más pequeñas, crecientes según la edad, en los niños. Por extrapolación de un estudio de depleción, se sugiere que las reservas de folatos pueden disminuir en pocos meses a concentraciones incapaces de sostener una hematopoyesis normal. En estudios antiguos se sugiere que el contenido de folato hepático excede los 7.5 mg.

Absorción. La absorción de folatos combina procesos mediados por transportadores saturables específicos que predominan en la región superior del intestino delgado, y por transportadores no saturables, que predominan en el íleon. Los poliglutamatos son hidrolizados a monoglutamatos por la *glutamatocarboxipeptidasa*. La conversión a metil-FH4 ocurre en las células del intestino, desde donde son exportadas a la sangre. Los folatos aparecen en la sangre rápidamente después de la ingestión, y alcanzan las concentraciones máximas a la hora.

Transporte. Los folatos en el suero se encuentran principalmente como metil-FH4 monoglutamato, unido inespecíficamente y con baja afinidad a proteínas tales como la albúmina; aproximadamente una tercera parte circula no unida, y una pequeña cantidad se encuentra unida a proteínas transportadoras de folatos derivadas de la membrana celular. Dentro de las células los folatos son convertidos a poliglutamatos, un proceso esencial para su retención dentro de las mismas, así como para su actividad óptima como coenzimas.

Funciones. Las coenzimas activas de los folatos derivan del FH4, y son necesarias para las reacciones de transferencia de fragmentos de un carbono de una molécula a otra. La reacción de mayor importancia en la producción de glóbulos rojos es la conversión de desoxiuridilato a timidilato. Esta reacción requiere metilén-FH4, y parece ser grado-limitante en la síntesis de ADN. Los folatos también son necesarios en la síntesis *de novo* de las purinas, así como en la degradación de la histidina.

METABOLISMO DE LA COBALAMINA

Estructura química. La cobalamina, un miembro de la familia *corrin* y también conocida como vitamina B_{12}, es un tetrapirrol en un solo plano, con un átomo de cobalto en el centro, un nucleótido (5,6-dimetil bencimidazol) y una molécula prostética variable. Las cobalaminas específicas se designan de acuerdo con la molécula prostética; una molécula de metil da lugar a la metilcobalamina, que predomina en el plasma, en tanto que el 5 desoxi-adenosil origina la adenosilcobalamina, que predomina en la mitocondria.

Nutrición

Fuentes. Los alimentos que contienen cobalamina son los de origen animal: carne, hígado, pescados y mariscos. No se han encontrado cobalaminas en los vegetales.

Necesidades diarias. Son de 2.4 μg en el adulto. Una comparación interesante es que esta cifra es sólo aproximadamente el 1% de la cantidad de folatos requerido diariamente, aún cuando las reservas corporales de las dos vitaminas son casi iguales.

Absorción. La cobalamina es liberada de las proteínas que lo transportan en los alimentos por acción de la pepsina y de un pH ácido, y posteriormente se une a la haptocorrin/transcobalamina I de la saliva. En el duodeno, las secreciones pancreáticas neutralizan el pH y proporcionan proteasas que degradan la haptocorrin/transcobalamina I. La cobalamina liberada, incluida la cobalamina biliar, se vuelve accesible por unión al factor intrínseco. El complejo factor intrínseco-cobalamina se une a los receptores en el íleon. Después de la endocitosis se rompe el complejo factor-intrínseco-cobalamina-receptor y la cobalamina se une a la transcobalamina II. La cobalamina aparece en el torrente sanguíneo después de varias horas de su ingestión.

Transporte. La cobalamina se puede unir a una de las tres proteínas transportadoras: factor intrínseco, transcobalamina II y haptocorrin o transcobalamina I. Las dos primeras tienen receptores específicos en la membrana de las células, vía por la cual transportan la vitamina a través de la célula por endocitosis. Las tres proteínas tienen diferente distribución en el cuerpo: el factor intrínseco se localiza en el intestino y las transcobalaminas I y II se localizan en el plasma y en otros fluidos.

Funciones. Los folatos y las cobalaminas están entrelazados en el metabolismo de la homocisteína y la metionina. La conversión de metionina a adenosil-metionina, dependiente de adenosina-trifosfato, es la responsable de varias funciones importantes: ayuda a regular el metabolismo de los folatos, la disposición de homocisteína y es el donador crítico de grupos metil para la mayoría de las reacciones de metilación celular que afectan a proteínas, ácidos nucleicos, histonas, fosfolípidos y neurotransmisores. Así la hipometilación del ADN, la cual se ha asociado con neoplasias, puede ser el resultado de una deficiencia de adenosil-metionina.

La relación entre las funciones de las cobalaminas y las consecuencias metabólicas de su deficiencia no se ha establecido. Sin embargo, está claro que las dos principales anomalías producidas por la deficiencia de vitamina B_{12} son la anemia megaloblástica y los defectos desmielinizantes del sistema nervioso. La hipótesis de la trampa del metil-folato establece que la situación de la síntesis del ADN en la deficiencia de cobalamina es secundaria a una alteración del metabolismo de los folatos. Como una consecuencia de la alteración en la conversión de la homocisteína a metionina, el metil-FH4 no puede ser eficientemente convertido a FH4. El folato queda atrapado en su forma metil y se desarrolla una deficiencia de metilen-

FH4, que es la coenzima necesaria para la conversión de desoxiuridilato a desoxitimidilato en la síntesis *de novo* de ADN.

BIOSÍNTESIS DE LA HEMOGLOBINA

La síntesis de la hemoglobina requiere tres vías metabólicas correspondientes a los tres componentes estructurales de la hemoglobina: proteína (globina) protoporfirina y hierro.

Síntesis del hem. En la síntesis del hem participan ocho pasos: 1) unión de la glicina con la succinil CoA para formar el ácido delta-aminolevulínico (ALA) con la intervención de la enzima ALA sintetasa; 2) unión de 2 moléculas de ALA para formar el porfobilinógeno (PBG) por la acción de la enzima ALA deshidrasa; 3) una PBG desaminasa cataliza la condensación de 4 moléculas de PBG para dar el uroporfirinógeno I; 4) formación de uroporfirinógeno III por acción de una cosintetasa del uroporfirinógeno III; 5) una uroporfirinógeno descarboxilasa cataliza la descarboxilación de 4 grupos carboxílicos para formar el coproporfirinógeno III; 6) formación del protoporfirinógeno IX mediante la enzima mitocondrial coproporfirinógeno oxidasa; 7) el penúltimo paso es la oxidación del protoporfirinógeno IX a protoporfirina IX, mediado por la protoporfirinógeno oxidasa; y 9) inserción del hierro en la protoporfirina IX para formar el hem, catalizada por la ferroquelatasa. De los ocho pasos, el primero y los tres últimos se llevan a cabo en mitocondria, los 4 pasos intermedios se realizan en el citosol.

Síntesis de la globina. La síntesis de globina, al igual que la de otras proteínas, requiere ARNm, ARNt, aminoácidos, enzimas y ribosomas (véase síntesis proteica). Existen locus genéticos estructurales para cada una de las cadenas normales de polipéptidos de la hemoglobina. Así hay genes α, β, γ, δ, ϵ y ζ. En el ser humano, el locus alfa está duplicado, por lo que hay cuatro genes α idénticos (2 pares). También se han identificado dos diferentes pares de genes γ. Aparentemente los genes α y β se encuentran localizados en cromosomas diferentes; el α se localiza en el cromosoma 16; el gen β, así como los genes γ, δ y ϵ, en el cromosoma 11.

El hem es de particular importancia en el control de la síntesis de la globina, y ejerce su efecto en el paso de la cadena de iniciación en la traducción. En ausencia de hem se acumula un inhibidor de la síntesis de la globina.

DESTRUCCIÓN DEL ERITROCITO

El eritrocito maduro, al carecer de núcleo y de ribosomas, no puede sintetizar proteínas, por lo que es una célula incapaz de autorrepararse. Su semivida es de 100 a 140 días, y puede acortarse cuando el medio ambiente se hace hostil o cuando existe una alteración intrínseca del eritrocito. Se han propuesto varias hipótesis para explicar la muerte del eritrocito, que incluyen: a) cambios en las enzimas del eritrocito por edad, b) alteración en el balance del calcio, c) cambios en los carbohidratos de la membrana y en la carga de la superficie, d) daño oxidativo y e) desarrollo de autoanticuerpos contra los antígenos de la membrana.

Aproximadamente el 80 a 90% de la destrucción de los eritrocitos normales ocurre sin liberación de hemoglobina al plasma, es decir, por destrucción extravascular, probablemente dentro de los macrófagos del bazo y en un menor grado en el hígado y la médula ósea. El 10 a 20% de la destrucción normal ocurre de forma intravascular.

Destrucción extravascular (Fig. 18.11). Se acepta que, en individuos normales, la eritrofagocitosis constituye la forma primaria de destrucción extravascular de los glóbulos rojos senescentes. Esto es apoyado por dos observaciones: 1) el sistema de hem oxigenasa responsable de la degradación de la hemoglobina se localiza principalmente en las células fagocíticas del bazo, el hígado y la médula ósea y 2) el hierro derivado de la degradación del hem se almacena en los macrófagos. La importancia relativa del hígado y del bazo en la destrucción de los eritrocitos está influenciada por el grado de daño de las células. Los eritrocitos muy dañados son fagocitados por todos los órganos que tienen macrófagos, pero en especial por el hígado, por su gran flujo de sangre. El bazo es más sensible al daño celular; las células mínimamente dañadas son fagocitadas por los macrófagos del bazo.

Deben existir señales que permitan al macrófago distinguir entre un eritrocito joven y uno dañado y viejo. Estas señales consisten en una disminución de la deformabilidad o en una alteración de las propiedades de superficie del eritrocito.

Disminución de la deformabilidad. En esta situación los eritrocitos no circulan en forma de discos bicóncavos, sino en forma muy distorsionada, por el esfuerzo constante que representa la circulación. Tal distorsión es necesaria para que el eritrocito pueda atravesar los capilares muy estrechos. La deformabilidad es una función del exceso de membrana intrínseco a la forma de disco bicóncavo. A medida que el eritrocito va perdiendo membrana adopta una forma esférica y pierde su capacidad para deformarse.

Alteración de las propiedades de superficie. La superficie de la membrana del eritrocito se puede alterar por unión de anticuerpos a los antígenos de superficie, por unión de componentes del complemento y por alteraciones químicas, particularmente por oxidación de los componentes de la membrana.

Destrucción intravascular (Fig. 18.12). Cuando los eritrocitos se destruyen en el compartimiento vascular, la hemoglobina es liberada directamente en la circulación, de la cual es eliminada mediante diferentes mecanismos. Cuando la cantidad de hemoglobina liberada es baja, se une en su totalidad a las haptoglobinas, familia de las α_2-glucoproteína. La molécula tetramérica se asemeja a la de las inmunoglobulinas con dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas. La haptoglobina une dímeros alfa-beta de la hemoglobina, por lo que es necesaria la disociación de la hemoglobina tetramérica. El complejo hemoglobina-

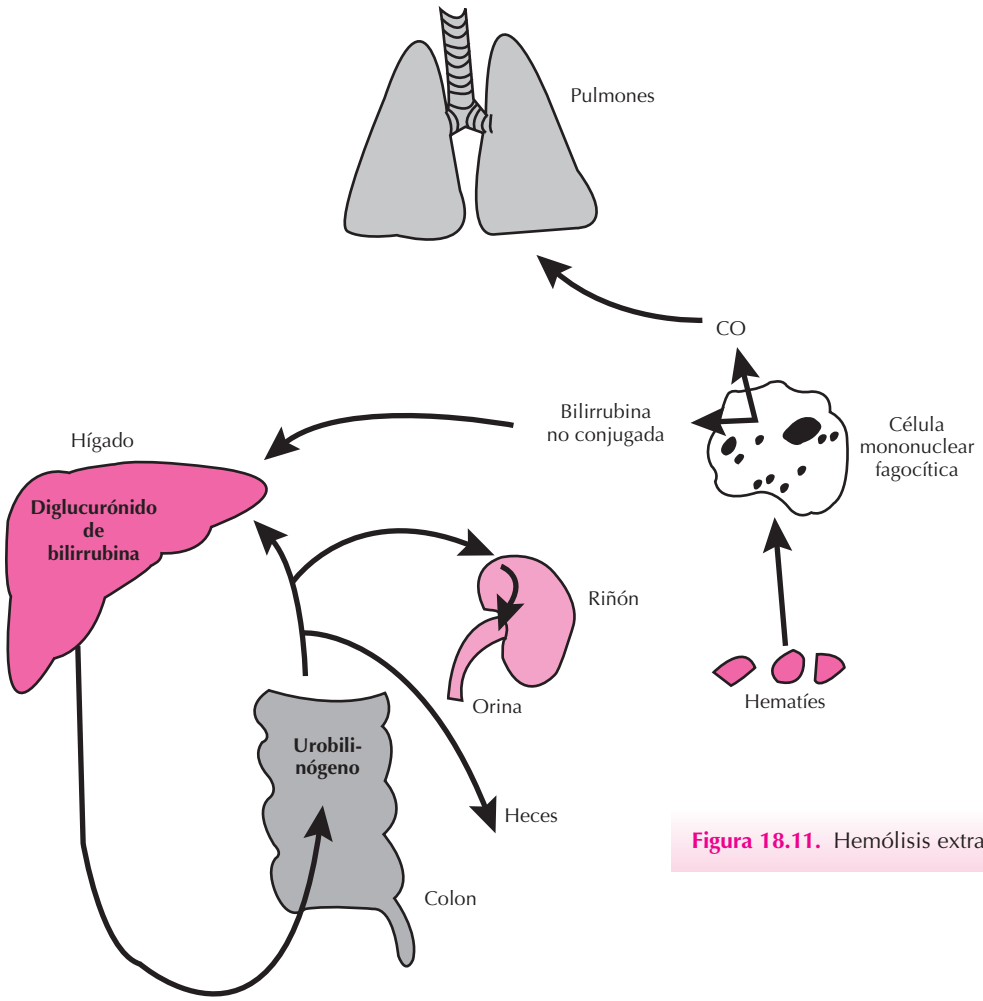


Figura 18.11. Hemólisis extravascular.

haptoglobina es depurado del plasma por el hígado, con un tiempo medio de desaparición de 9 a 30 minutos. El hem se separa de la globina-haptoglobina y se convierte en biliverdina; la haptoglobina no retorna al plasma. El contenido de haptoglobina libre en el plasma disminuye en los pacientes con hemólisis intravascular franca. Cuando la haptoglobina se satura, la hemoglobina circula libremente en el plasma. Las células del parénquima hepático son las responsables de la eliminación parcial de la hemoglobina del plasma. Además, la hemoglobina se disocia en dímeros alfa-beta que pasan a través del glomérulo para ser reabsorbidos por el túbulo proximal; si la capacidad de éste se excede, la hemoglobina aparece en la orina.

En las células epiteliales tubulares del riñón el hierro de la hemoglobina se almacena en forma de ferritina y de hemosiderina. Cuando las células tubulares cargadas con hierro se descaman, la ferritina y la hemosiderina se puede detectar en la orina.

La hemoglobina libre se oxida a metahemoglobina (Fe^{3+}), y ésta a su vez se disocia en hem y globina. El hem es muy insoluble a pH fisiológico. La hemopexina y la albúmina pueden unir hem y mantenerlo soluble. El hem es depurado de estas proteínas por los hepatocitos.

CATABOLISMO DE LA HEMOGLOBINA

El hierro, la bilirrubina y el monóxido de carbono (CO) constituyen los productos finales del catabolismo de la hemoglobina. Estas sustancias representan los productos de degradación del hem por un complejo enzimático compuesto de *hem oxigenasa*, *NADPH-citocromo c reductasa y biliverdina reductasa*. El proceso de degradación del hem consiste en una serie de oxidaciones autocatalíticas, catalizadas por la hem oxigenasa, hasta la formación de biliverdina, y la conversión de ésta a bilirrubina con liberación de CO. Esta reacción es la única fuente endógena de CO. La bilirrubina es muy lipofílica e insoluble en agua, es tóxica para el cerebro en desarrollo y debe ser conjugada para su eficiente eliminación biliar.

Una vez que la bilirrubina se libera en los sitios de catabolismo del hem, aparece en el plasma en varias formas. La bilirrubina no conjugada, insoluble en agua, se combina de forma reversible con la albúmina (dos moléculas de ligando por una de proteína), formando un complejo poco estable. A concentraciones normales de albúmina en plasma la capacidad teórica de unión de la bilirrubina es de 70 mg/dL, de los cuales la mitad puede estar débilmente

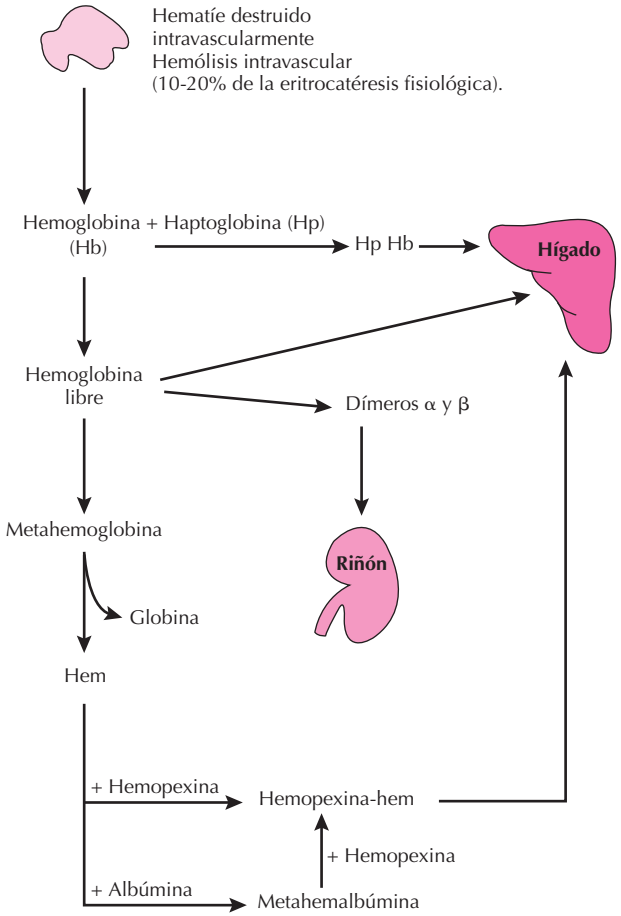


Figura 18.12. Hemólisis intravascular.

unida. En el adulto normal, menos del 5% de la bilirrubina medible está conjugada. La concentración normal de bilirrubina en el plasma es de menos de 1 mg/dL.

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

El proceso del metabolismo hepático de la bilirrubina transcurre por las fases de captación, conjugación y excreción. La captación es bidireccional, y aproximadamente el 40% del pigmento sale de los hepatocitos al plasma sin cambios. En el hepatocito, la bilirrubina no conjugada se une a la enzima *glutatión S transferasa*, conocida también como ligandina o proteína Y. Dentro de la célula hepática se conjuga con el ácido glucurónico (un derivado de la glucosa) para esterificar uno de los grupos propionil carboxil de la bilirrubina, formando el diglucurónido de bilirrubina. La reacción es catalizada por la UDP glucuronil transferasa.

En los trastornos hepatocelulares y en casos de obstrucción biliar, cierta cantidad de la bilirrubina conjugada puede salir al plasma. En algunas anemias hemolíticas en las que hay gran destrucción de eritrocitos se observa hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina no conjugada.

Metabolismo intestinal de la bilis. El diglucurónido de bilirrubina se excreta en el duodeno con otros constituyentes de la bilis, y permanece conjugado durante su tránsito por el intestino delgado. Cuando alcanza el íleon terminal y el colon, es hidrolizado por una β-glucuronidasa bacteriana para formar una serie de tetrapirroles incoloros llamados urobilinógenos. Los urobilinógenos son deshidrogenados para formar la urobilina, compuesto que por ser amarillo-naranja contribuye al color de las heces.

Aproximadamente el 10 al 20% del urobilinógeno formado en el intestino se reabsorbe mediante la recirculación enterohepática del pigmento; el resto se pierde en las heces. La fracción reabsorbida se elimina por el hígado o por la orina.

BIBLIOGRAFÍA

Babior BM. Metabolic aspects of folic acid and cobalamin. En: Beutler E *et al* (eds.). *Williams Hematology,* 6ª ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 305-318.

Bull BS, Breton-Gorius J. Morphology of the erythron. En: Beutler E *et al* (eds.). *Williams Hematology*, 6ª ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 217-288.

Cazzola M, Beguin Y. New tools for clinical evaluation of erythron function in man. *Br J Haematol* 1992; 80:278.

Glader B. Destruction of erythrocytes. En: Greer JP *et al* (eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 249-265.

Beutler E. Production and destruction of erythrocytes. En: *Williams Hematology*, 6ª ed. Beutler E *et al* (eds.). New York, McGraw-Hill, 2001; 355-368.

Fairbanks VF, Beutler E. Iron metabolism. En Beutler E *et al* (eds.). *Williams Hematology*, 6ª ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 295-304.

Goldberg MA *et al*. Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 1988; 242:1412.

Lee GR. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. En: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 9ª ed. Lee GR *et al* (eds.). Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 158-194.

Liberato NL *et al*. Erythropoietin: Biological aspects and clinical usefulness. *Haematologica* 1990; 75:346.

Sawyer ST, Penta K. Erythropoietin cell biology. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8:895.

Seligman PA *et al*. Molecular mechanisms of iron metabolism. En: *The molecular basis of blood diseases*. G Stamatoyannopoulos et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 1987; 219-244.

Telen MJ, Kaufman RE. The mature erythrocyte. En: Lee GR *et al*. (eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 9ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 217-247.

Palek J. The red cell membrane. En: Beutler E *et al* (eds.). *Williams Hematology*, 5ª ed. New York, McGraw-Hill, 1995; 406-416.

Capítulo 19

Hematopoyesis

Xavier López Karpovitch

- Introducción
- Estroma
- Compartimiento pluripotencial
- Compartimiento bipotencial
- Compartimiento unipotencial
- Compartimiento terminal
- Regulación
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La producción diaria de eritrocitos, plaquetas y granulocitos en el adulto normal es de aproximadamente 3×10^9, 2.5×10^9, y 1×10^9 por kilogramo de peso corporal, respectivamente. Este nivel de producción se ajusta a las necesidades del individuo y puede variar desde casi cero hasta muchas veces lo normal. La médula ósea se encarga también de la producción de monocitos y macrófagos, así como de linfocitos y células plasmáticas. En CSFha reciente se ha informado de que la célula madre hematopoyética (CMH) puede diferenciarse hacia células no hematopoyéticas capaces de formar tejido hepático, pancreático, cardíaco, cerebral y renal. El peso aproximado de la médula ósea en el adulto, calculado en estudios de necropsia, es de 3.4 a 5.9 % del peso corporal total. Con el empleo de coloides radiactivos se ha estimado que el peso aproximado de la médula ósea hematopoyéticamente activa es de 1000 g, y que ésta se distribuye en la pelvis (34%), vértebras (28%), cráneo y mandíbula (13%), esternón y costillas (10%), húmeros, escápulas y clavículas (8%), y en los fémures (4%). La hemopoyesis o hematopoyesis se puede definir como la serie de fenómenos concatenados que se inician a nivel unicelular con la autoduplicación, seguidos de diferenciación y maduración, culminando con la producción de elementos formes sanguíneos funcionales. Se considera la diferenciación como la secuencia de acontecimientos genéticos que permiten a una célula sintetizar productos específicos, que le confieren potencialidad para determinada función. La maduración es la secuencia de fenómenos bioquímicos y morfológicos iniciados por la diferenciación y que confieren capacidad funcional a la célula.

ESTROMA

Hasta ahora no se conoce con exactitud la razón por la que la hemopoyesis en la etapa posnatal reside en la médula ósea, como tampoco se sabe por qué motivo la médula trasplantada a un ser humano a través de una vena periférica se injerta finalmente en la cavidad ósea. Varios autores han propuesto que el estroma medular puede influir en la diferenciación celular hematopoyética, influencia conocida con el término de "microambiente inductivo hematopoyético (MIH)". El MIH se define, básicamente por su función, como un complejo heterogéneo de células y de sus respectivos productos, necesarios para mantener y regular el crecimiento de la CMH. Este complejo funcional está constituido por fibroblastos, células reticulares que probablemente corresponden a preosteoblastos, osteoblastos y células endoteliales, así como por linfocitos, monocitos/macrófagos y células mesenquimatosas. Estas últimas forman la matriz extracelular del MIH que funciona como base para la unión de proteínas de la matriz extracelular, tales como los proteoglucanos y glucosaminoglucanos, fibronectina, tenascina, colágena, laminina, hemonectina, trombospondina y citoquinas.

Las pruebas experimentales sugieren que el estroma instruye a la CMH para que ésta se diferencie hacia una línea celular determinada. Se han propuesto dos hipótesis acerca de la función del estroma en la regulación hematopoyética. La primera propone que el estroma libera sustancias capaces de inducir la expresión de genes de diferenciación en la CMH. La segunda hipótesis sostiene que la CMH puede diferenciarse de manera estocástica (al azar) y que el estroma únicamente es responsable de la selección del linaje celular. En la actualidad se ha establecido que tanto las células estromales como las hematopoyéticas del ser humano tienen un precursor común, la CMH.

Aun cuando la relevancia biológica del MIH es reconocida, la información existente de los mecanismos mediante los cuales éste actúa aún es incompleta. Quizá el intercambio de información entre el estroma y la CMH se realice a través de interacciones célula-célula y célula-factor(es) de crecimiento. Estos fenómenos se ejemplifican con las proteínas citoadhesivas: los progenitores eritroides se unen preferentemente a la fibronectina, mientras que las células de linaje granulocítico y las pluripotenciales se unen a la hemonectina y a la trombospondina, respectivamente. La unidad anatómica que consiste en un macrófago rodeado por eritroblastos ejemplifica la interacción célula-célula. El ligando c-kit (LK) y la interleuquina (IL) 3 (véase más adelante *Regulación*) son ejemplos de interacción célula-factor(es) de crecimiento. Estudios recientes muestran que las células estromales de la médula poseen ARNm para la producción de IL-3. Para mayor claridad en la presentación, la hemopoyesis se ha dividido en los compartimientos pluripotencial, bipotencial, unipotencial y terminal (Tabla 19.1).

Tabla 19.1. Compartimientos hematopoyéticos

Compartimiento pluripotencial
No restringido
UFC-BL, UFC-LM
Restringido
UFC-GEMM, UFC-L
Compartimiento bipotencial
UFC-EG, UFC-GM, UFC-EMeg
Compartimiento unipotencial
Células progenitoras
UFB-E, UFC-E, UFC-M, UFC-G, UFB-Meg, UFC-Meg, UFC-Bas, UFC-Eo, UFC-LB, UFC-LT, UFC-LGG
Células precursoras
Proeritroblasto, monoblasto, mieloblasto, megacarioblasto, linfoblasto
Compartimiento terminal
Eritrocito, monocito/macrófago, neutrófilo, plaqueta, basófilo/mastocito, eosinófilo, linfocitos T, B y GG

Bas = basófilos; BL = blastos; E = eritroide; Eo = eosinófilos; G = granulocitos; GEMM = granulocitos, eritrocitos, monocitos, megacariocitos; GG = grande granular; GM = granulocitos, monocitos; L = linfoide; LB = linfocitos B; LM = linfoide-mieloide; LT = linfocitos T; M = monocitos; Meg = megariocitos; UFB = unidad formadora de brotes; UFC = unidad formadora de colonias.

COMPARTIMIENTO PLURIPOTENCIAL

En la Figura 19.1 se muestra un modelo de hematopoyesis. Con el ensayo *in vitro* de inmovilización clonal, también conocido como unidad formadora de colonias (UFC), por la propiedad física de los medios de cultivo (agar o metilcelulosa) para mantener unida la progenie celular, se postula que en el ser humano se encuentran dentro de este compartimiento aquellas células que aún no han elegido un linaje (estirpe) determinado (células no restringidas), la CMH, identificada en cultivo por la UFC de blastos (BL), y las células que se comprometen, adquiriendo así capacidad para diferenciarse hacia una línea celular hematopoyética definida (células restringidas), ya sea mieloide o linfoide.

Las propiedades que definen a la CMH son su capacidad de autoduplicación, que da lugar a progenies con las mismas características de la CMH primitiva (UFC-BL), y la de dar origen a todos los elementos formes sanguíneos, tanto eritrocitos, granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos/mastocitos), monocitos/macrófagos y plaquetas, como linfocitos T y B y células plasmáticas.

Mediante cultivo de células humanas de cordón umbilical se ha establecido que la CMH posee un tiempo de autoduplicación de aproximadamente 65 h, tiene un solo núcleo y capacidad migratoria. El anticuerpo monoclonal anti-CD34 identifica a la CMH, pero no así los anticuerpos monoclonales anti-CD33, anti-CD38 y anti-HLA-DR o aquellos que identifican antígenos de linaje linfoide.

Algunas pruebas sugieren que los factores de crecimiento hematopoyético (véase más adelante Regulación), en particular IL-3 e IL-6, son indispensables para iniciar la diferenciación de la CMH, mientras que la autoduplicación es probablemente independiente de estos factores, pero dependiente del MIH. Aproximadamente 21 días después de sembradas células de médula ósea humana, cultivadas en agar o metilcelulosa en presencia de factores de crecimiento y en condiciones óptimas, aparecen en el cultivo agregados celulares llamados colonias. La caracterización de éstas revela que algunas (las menos) contienen todo tipo de precursores hematopoyéticos, incluidos los linfocitos. Otras colonias, en mayor cuantía, están formadas por precursores granulocíticos, eritroides, monocíticos y megacariocíticos. El primer tipo de colonia representa a la UFC

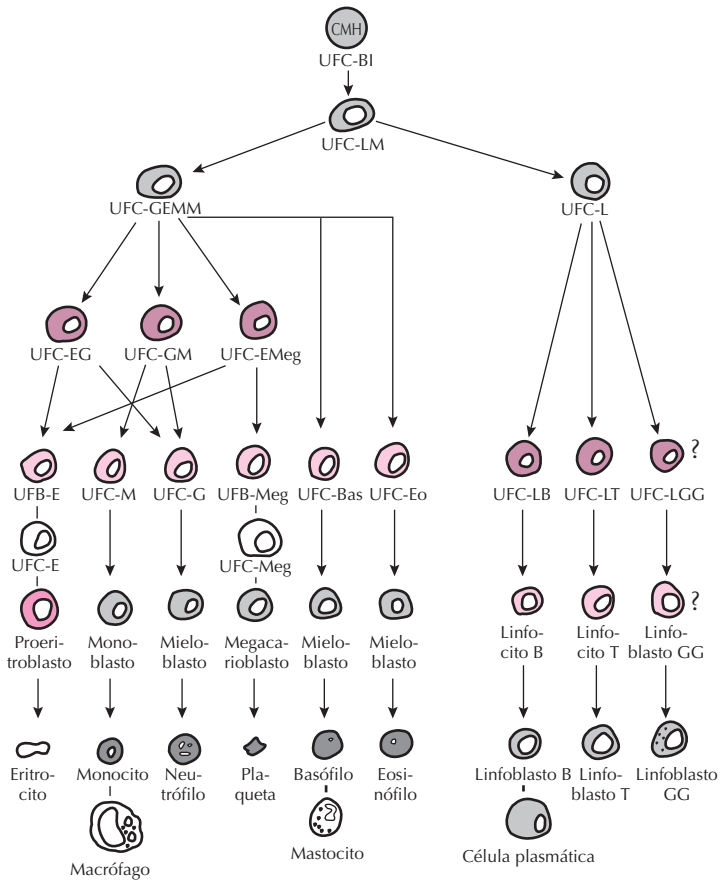


Figura 19.1. Representación esquemática de la hematopoyesis. CMH = célula madre hematopoyética; UFC = unidad formadora de colonias; UFB = unidad formadora de brotes; BL = blastos; LM = linfoide-mieloide; GEMM = granulocitos, eritrocitos, monocitos, megacariocitos; L = lifoide; EG = eritrocitos y granulocitos; GM = granulocitos y monocitos; EMeg = eritrocitos y megacariocitos; E = eritroide; M = monocitos; G = granulocitos; Meg = megacariocitos; Bas = basófilos; Eo = eosinófilos; LB = linfocitos B; LT = linfocitos T; LGG = linfocitos grandes granulares.

linfoide y mieloide (LM), y el segundo, a la descendencia de ésta, es decir, a la célula pluripotencial mieloide cuyo término operativo es UFC-GEMM. La frecuencia de aparición de la UFC linfoide (L) en cultivo es baja, y con el empleo de las isoenzimas A y B de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se ha llegado a la conclusión de que la UFC-L desciende de la UFC-LM, y ésta a su vez da origen a la UFC-LB y UFC-LT. Se ignora si la UFC de linfocitos grandes granulares (LGG) tiene como ancestro común la UFC-L.

Desde el punto de vista morfológico, la CMH y las células que dan origen a la UFC-LM, la UFC-GEMM y la UFC-L son indistinguibles. La UFC-LM y la UFC-GEMM, al igual que su antecesor, se autoduplican y tienen capacidad migratoria. Continúan expresando el antígeno CD34 y también expresan el antígeno HLA-DR; además, la UFC-GEMM es identificada por los anticuerpos monoclonales anti-CD33 y anti-CD13. La caracterización inmunofenotípica de la célula que da origen a la UFC-L es precaria y hasta ahora se acepta que ésta contiene a la enzima desoxinucleotidil transferasa terminal (dTT) y expresa el antígeno HLA-DR, pero no expresa ninguno de los antígenos de diferenciación linfoide T o B.

En algún momento de la vida de las células pluripotenciales no restringidas y restringidas, el número de "programas de diferenciación" disponibles en ellas se vuelve limitado hasta un punto en que la diferenciación sigue una sola línea y la progenie celular desempeña funciones inherentes a su cohorte. Esta serie de estadios secuenciales de la hematopoyesis, de pluripotencial a bipotencial o unipotencial, es irreversible.

COMPARTIMIENTO BIPOTENCIAL

Pluznik y Sachs, en 1965, fueron los primeros en cultivar con éxito células de médula ósea. Empleando el sistema de cultivo en agar de Pike y Robinson, las colonias que emergen alrededor del día siete están constituidas principalmente por una mezcla de granulocitos y monocitos. Lo anterior indica que este ensayo identifica a un progenitor hematopoyético bipotencial, la UFC-GM. La célula que da origen a la UFC-GM expresa los antígenos mieloides CD33, CD15 y CD13, probablemente expresa los antígenos CD14 (mieloide) y HLA-DR, y la expresión del antígeno CD34 es débil. La UFC-GM conserva la capacidad de circular en el torrente sanguíneo y pierde la propiedad de autoduplicarse. La observación *in vitro* de una alta frecuencia de colonias mixtas, constituidas por células eritroides-megacariocíticas y eritroides-granulocíticas, sugiere la existencia de otros precursores bipotenciales, como la UFC-EMeg y la UFC-EG, los cuales en la ontogenia hematopoyética estarían ubicados entre la UFC-GEMM y los precursores unipotenciales (véase más adelante). La existencia de progenitores bipotenciales podría explicar en parte el efecto pleiotrópico que tienen algunos factores de crecimiento (véase más adelante Regulación).

COMPARTIMIENTO UNIPOTENCIAL

Este compartimiento está formado por células irreconocibles morfológicamente y sólo identificadas por su capacidad para formar colonias en cultivo (células progenitoras) y por aquéllas con características morfológicas definidas (células precursoras).

Células progenitoras

En la ontogenia eritropoyética, la unidad formadora de brotes eritroides (UFB-E) antecede a la UFC eritroide (E), y probablemente ambas tengan como progenitores comunes inmediatos a la UFC-EMeg y la UFC-EG. En cultivo, la UFB-E emerge entre el día 8 y el 14, y en el día 4 se visualiza la UFC-E. Estos estadios de diferenciación son identificados por el tamaño de las colonias, por su velocidad de sedimentación en gradientes de Percoll y por su respuesta a diversos factores de crecimiento. Al igual que la CMH y la UFC-GEMM, la UFB-E y la UFC-E circulan en la sangre. Aun cuando la prueba no es concluyente, se cree que la UFB-E conserva la capacidad de autoduplicación, mientras que la UFC-E probablemente haya perdido esta característica.

En la vida adulta, los progenitores eritroides adquieren o pierden antígenos o funciones a lo largo de su diferenciación. Así, la expresión de los antígenos pluripotencial (CD34) y mieloide temprano (CD33) decrece a medida que avanza la diferenciación. Lo mismo acontece con el antígeno HLA-DR; sin embargo, la expresión de éste depende más del ciclo celular que del estadio de maduración, y se expresa principalmente durante las fases G_2 y M.

El número de divisiones celulares que realizan los progenitores eritroides antes de alcanzar el primer estadio de maduración morfológicamente reconocible, el proeritroblasto, es de 13 a 15.

Las células progenitoras que dan origen a la UFC de granulocitos (G) y a la de monocitos (M) descienden de un precursor bipotencial común inmediato, la UFC-GM. Es posible que algunas UFC-G se originen de otro precursor bipotencial, la UFC-EG. La UFC-G y la UFC-M están presentes en la circulación y, al igual que la UFC-GM, no se autoduplican. Los anticuerpos anti-CD15 y anti-CD14 identifican a la UFC-G y la UFC-M, respectivamente. El crecimiento de la UFC-G y la UFC-M es absolutamente dependiente de la presencia continua de factores de crecimiento (véase más adelante Regulación).

Se dispone de escasa información en relación con la formación de UFC de eosinófilos (Eo) y basófilos (Bas). Sin embargo, el avance de nuestros conocimientos sobre estas líneas celulares está garantizado por el descubrimiento y la caracterización reciente de varias citoquinas involucradas en la eosinofilopoyesis y la basofilopoyesis (véase más adelante Regulación).

En cultivo, la UFB megacariocíticos (Meg) antecede a la UFC-Meg, y ambas tienen como precursor común a la UFC-GEMM. Quizá algunas UFB-Meg y UFC-Meg sean descendientes de la UFC-EMeg. La UFB-Meg, a diferen-

cia de la UFC-Meg, conserva la capacidad de autoduplicación. Ambas están presentes en la circulación sanguínea y expresan los antígenos gpIIb/IIIa y gpIX identificados por los anticuerpos monoclonales anti-CD41 y anti-CD42a, respectivamente. La trombopoyetina (TPO) estimula la proliferación y la diferenciación de los megacariocitos y la liberación de plaquetas a partir de ellos. El control de la megacariopoyesis se conoce sólo superficialmente (véase Regulación). Se ha demostrado una correlación inversa entre la concentración de plaquetas circulantes y el número de megacariocitos en la médula ósea.

La célula que da origen a la UFC de linfocitos T (LT) contiene la enzima dTT y no expresa el antígeno HLA-DR ni los antígenos de linaje B. Ambas circulan en la sangre y probablemente mantienen la capacidad de autoduplicación. La UFC-LB y la UFC-LT tienen como precursor pluripotencial común a la UFC-L. Son múltiples las citoquinas involucradas en el control de la linfopoyesis, y casi todas ejercen también acciones mielopoyéticas (Tabla 19.2).

Células precursoras. Este compartimiento está constituido por proeritroblastos, mieloblastos, monoblastos, megacarioblastos y linfoblastos, todos con características morfológicas distintivas y con capacidad de duplicación. La actividad mitótica del proeritroblasto continúa hasta la etapa de eritroblasto policromatófilo, la del mieloblasto hasta el estadio de mielocito y la del monoblasto hasta la etapa de promonocito. El megacarioblasto no se divide, pero mantiene la capacidad de duplicar su núcleo (endoduplicación). En estado de equilibrio los megacariocitos son poliploides, y presentan 4, 8 y 16 veces la cantidad normal de ADN diploide. El linfoblasto continúa dividiéndose hasta el estado de prolinfocito.

COMPARTIMIENTO TERMINAL

Este compartimiento representa el estadio final de los fenómenos de diferenciación y maduración iniciados en la CMH. Las células maduras son retenidas en la médula ósea hasta que alcanzan cierto grado de maduración con características morfológicas y funcionales distintivas y sin potencial proliferativo (a excepción de los linfocitos) para después ser liberadas al torrente sanguíneo. Este paso podría estar asociado con la expresión de determinantes antigénicos en su superficie, los cuales regulan la salida o la entrada a la médula ósea. Cuando las células maduras retornan a la médula, pueden liberar sus productos, y éstos nuevamente regular la hematopoyesis. Lo anterior se ejemplifica con la lactoferrina, proteína transportadora de hierro liberada por los neutrófilos, y la hemina, contenida en los elementos de la serie eritroide. La primera inhibe el crecimiento de la UFC-GM, y la segunda potencia el efecto de la IL-3 en la formación de UFC-GEMM y de UFB-E.

REGULACIÓN

Los factores de crecimiento hemolinfopoyéticos son indispensables en el proceso de formación de células sanguíneas, y podemos distinguir los denominados factores estimulantes de colonias (CSF, del inglés *colony stimulating* factors) y las IL. Las características generales de estas citoquinas son las siguientes: presentan estructura glucoproteica y actividad *in vitro* e *in vivo* a bajas concentraciones; son producidas por diferentes tipos de células, regulan generalmente más de una línea celular y muestran un efecto aditivo o sinérgico con otros factores de crecimiento (Tabla 19.2), modulan la expresión de genes reguladores productores de citoquinas y con frecuencia actúan en la contraparte neoplásica de las células normales.

La eritropoyetina (EPO) tiene un peso molecular de 30.4 kD; el gen que codifica su síntesis se localiza en el cromosoma 7, y el ARNm se expresa únicamente en los riñones y el hígado (véase Cap. 18). La producción de EPO está mediada por la tensión de oxígeno tisular, pero se ignora el mecanismo exacto por el cual las células peritubulares renales responden a la hipoxia. La EPO actúa

Tabla 19.2. Acción de los factores de crecimiento en progenitores hemopoyéticos y células sanguíneas

Célula diana	Factor de crecimiento
UFC-BL, UFC-LM	LK, TPO, IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, IL-17
UFC-GEMM	LK, CSF-GM, IL-3, IL-4, IL-9
UFC-L	LK
UFC-GM	LK, CSF-G, CSF-GM, IL-4, IL-9
UFB-E	LK, EPO, IL-3, IL-9
UFC-E	LK, EPO, IL-3, IL-4
UFC-M	LK, CSF-GM, CSF-M, IL-6
UFC-G	LK, CSF-G, CSF-GM, CSF-M, IL-6, IL-9, IL-17
UFB-Meg	LK, TPO, IL-3, IL-6, IL-11
UFC-Meg	LK, TPO, IL-3, IL-4, IL-6, IL-11
UFC-Bas	LK, IL-10, IL-11
UFC-Eo	CSF-GM, IL-5
UFC-LB	LK, IL-2, IL-4
UFC-LT	LK, IL-2, IL-7
Proeritroblasto	EPO
Linfoblasto B	IL-2, IL-4, IL-14
Linfoblasto T	IL-2, IL-7
Monocito/macrófago	CSF-G, CSF-M, IL-1, IL-7, IL-17
Neutrófilo	CSF-G, CSF-GM, IL-1, IL-8
Basófilo/mastocito	LK, CSF-GM, IL-4, IL-11, IL-15
Plaqueta	TPO
Eosinófilo	CSF-GM, IL-5
Linfocito B/célula plasmática	IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-14, IL-18
Linfocito T	IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18
Linfocito GG	IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18

Bas = basófilos; BL = blastos; E = eritroide; Eo = eosinófilos; EPO = eritropoyetina; CSF = factor estimulante de colonias; G = granulocitos; GEMM = granulocitos, eritrocitos, monocitos, megacariocitos; GG = grande granular; GM = granulocitos, monocitos; IL = interleuquina; L = linfoide; LB = linfocitos B; LK = ligando c-kit; LM = linfoide-mieloide; LT = linfocitos T; M = monocitos; Meg = megariocitos; TPO = trombopoyetina; UFB = unidad formadora de brotes; UFC = unidad formadora de colonias.

directamente en la UFB-E y en la UFC-E, así como en el proeritroblasto y en el eritroblasto basófilo. La maduración de la serie roja hasta sus últimos estadios también depende de la hormona; sin embargo, la información relacionada con los mecanismos de acción de la EPO, desde la etapa de eritroblasto policromatófilo hasta la de reticulocito, es ambigua. Se sabe que la UFC-E tiene receptores para la EPO y que éstos están formados por dos cadenas proteicas con pesos moleculares de 100 y 90 kD. La célula que da origen a la UFC-E contiene aproximadamente 1050 receptores para esta hormona, que son de alta y baja densidad.

En el cromosoma 17 se localizan los genes que codifican la síntesis de CSF de granulocitos (G) y de mieloperoxidasa, componente importante de los gránulos primarios de los neutrófilos. Este CSF, con un peso molecular de 18.8 kD, estimula la granulopoyesis *in vivo* y la UFC-GM *in vitro*. Además, el CSF-G ejerce actividad quimiotáctica sobre los neutrófilos y monocitos e incrementa la actividad fagocítica y citotóxica dependiente de anticuerpos de los neutrófilos.

In vivo, el CSF de granulocitos y monocitos (GM) estimula la granulomonopoyesis, incrementa la actividad citotóxica y fagocítica de los neutrófilos e inhibe la motilidad de los neutrófilos. *In vitro*, estimula directamente a la UFC-GM, la UFC-G y la UFC-M, e indirectamente incrementa la supervivencia de los neutrófilos y de los eosinófilos, así como la adhesión célula-célula de los neutrófilos y la liberación de histamina por los basófilos. El gen responsable de la síntesis de este CSF que actúa en la fase G1 del ciclo celular se localiza en el cromosoma 5.

El CSF de monocitos (M) o CSF-1 estimula la UFC-M y la UFC-G. El gen que codifica la síntesis del CSF-M y la de su respectivo receptor, que es producto del protooncogén c-fms, se localiza en el cromosoma 5. Este CSF induce la síntesis de CSF-G y la liberación de IL-1 por monocitos/macrófagos y favorece la migración de los mismos.

Desde los años cincuenta se infirió la existencia de un factor de crecimiento específico de la serie plaquetaria. En 1994, varios grupos de investigación aislaron en el plasma y la orina de animales con aplasia medular un factor capaz de estimular el crecimiento *in vitro* de megacariocitos humanos. Este factor, denominado trombopoyetina (TPO), ejerce su actividad biológica al unirse a un receptor codificado por el oncogén c-mpl que está presente en la CMH, los megacariocitos y las plaquetas. La TPO o ligando c-mpl estimula la megacariopoyesis y, por tanto, la producción de plaquetas, y se supone que la TPO también podría estimular la UFC-BL y la UFC-LM.

En el cromosoma 2 se ubica el gen que codifica la síntesis de IL-1 (α y β) o pirógeno endógeno, con pesos moleculares de 15 y 17 kD respectivamente. La IL-1 estimula la UFC-BL, los fibroblastos, los osteoblastos y las células sinoviales, mesangiales y de la glia. Esta IL produce neutrofilia, es quimiotáctica para los monocitos y los neutrófilos, y estimula la producción de prostaglandinas por diferentes células. Además, induce la producción de interferón (IFN), CSF-GM, CSF-G, CSF-M, IL-6 e IL-2, así como la expresión del receptor para IL-2. Las plaquetas activadas expresan en su superficie IL-1.

La IL-2 estimula el crecimiento de los linfocitos T. En la actualidad se sabe que esta citoquina, cuyo peso molecular es de 15 kD, estimula no sólo a la UFC-LT sino además a los linfocitos B activados y probablemente también a la UFC-LB. El receptor de esta citoquina corresponde al antígeno CD25. La IL-2 inhibe el crecimiento de la UFC-G, la UFC-M y la UFC-GM, induce la producción de IFNγ, aumenta la actividad citotóxica de los linfocitos citolíticos (*killer*) activados y modula la expresión de las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (HLA).

La IL-3 tiene la capacidad de estimular múltiples líneas celulares (Tabla 19.2), así como la síntesis de inmunoglobulinas (Ig). La IL-3 tiene un peso molecular de 28 kD, y su síntesis está regulada por un gen localizado en el cromosoma 5. La administración de IL-3 en primates produce un aumento del número de UFC-Meg, reticulocitos y plaquetas circulantes.

La IL-4 es producida por los linfocitos T, tiene un peso molecular de 20 kD y el gen que regula su síntesis se localiza en el cromosoma 5. Estimula la formación de UFC-LB y activa a los linfocitos T colaboradores (*helper*) y B. En concierto con IL-3, aumenta el crecimiento de los mastocitos; con el CSF-G, la formación de UFC-GM; con EPO, la formación de UFC-E y UFC-GEMM, y con EPO e IL-1, la formación de UFC-Meg.

La IL-5, cuyo peso molecular es de 45 kD, ejerce una acción directa en la producción de eosinófilos. La IL-3 y el CSF-GM tienen un efecto sinérgico con la IL-5. Además, la IL-5 actúa en los linfocitos B, promoviendo su crecimiento y diferenciación a células productoras de Ig.

El crecimiento celular del mieloma múltiple (proceso neoplásico maligno que involucra a la célula plasmática) humano es dependiente de IL-6. En condiciones normales, la IL-6, con un peso molecular de 21 a 25 kD y cuyo gen se ubica en el cromosoma 7, estimula de manera directa la formación de UFB-Meg, UFC-Meg, UFC-G, y UFC-M; y de manera sinérgica con la IL-3, el crecimiento de la UFC-BL y la UFC-LM. Además, la IL-6 sirve de estímulo proliferativo y diferenciador de los hepatocitos, lo que hace que esta IL participe en la producción de reactivos de fase aguda, como la proteína C reactiva. Además, la IL-6 induce la diferenciación terminal de los linfocitos B a células plasmáticas productoras de Ig y la de los linfocitos T citotóxicos, así como la producción de IL-2 por células T. La IL-6 inhibe el crecimiento de los fibroblastos humanos, y su administración en ratones induce trombocitosis y suprime la inhibición hematopoyética mediada por el factor beta transformador de crecimiento (TGF-β, del inglés *transforming growth factor* β).

En el cromosoma 8 se localiza el gen que codifica la síntesis de IL-7, una glucoproteína de 25 kD que estimula la proliferación de células pre-B, pero no la de linfocitos B maduros. Esta IL desempeña una función relevante en la proliferación y la diferenciación de los timocitos, y actúa

como mitógeno y comitógeno en los linfocitos T maduros. Las células pre-B, los timocitos, los linfocitos T y los macrófagos de la médula ósea expresan receptores para la IL-7. La IL-2 potencia la acción biológica de la IL-7, y la IL-7 a su vez regula la producción de IL-2 y la expresión del receptor para IL-2 en células T maduras.

La IL-8 es secretada por diferentes tipos de células en respuesta a un estímulo inflamatorio. Esta IL no presenta homología con otras citoquinas producidas por células mononucleares fagocíticas, pero sí con los péptidos de los gránulos alfa de las plaquetas. El perfil biológico de la IL-8 se asemeja al de otros péptidos quimiotácticos como el C5a, lo que sugiere que la IL-8 es un mediador de la respuesta inflamatoria con actividad quimiotáctica. La IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés *tumor necrosis factor*) incrementan la expresión de la IL-8 en los neutrófilos.

La IL-9 mantiene el crecimiento de UFB-E en presencia de EPO y estimula la proliferación de líneas celulares megacariocíticas. En células fetales, esta citoquina estimula la maduración de la UFC-GEMM, la UFC-GM y la UFC-G. El gen responsable de la síntesis de IL-9 se localiza en el cromosoma 5.

En el cromosoma 1 se encuentra el gen que regula la producción de IL-10. Esta IL estimula la formación de UFC-LGG e incrementa la actividad citotóxica de las células T, mantiene viables a los linfocitos B, estimula la producción de mastocitos e inhibe la producción de IFNγ por linfocitos T activados.

La IL-11 comparte algunos de los eCSFtos biológicos de la IL-6; estimula líneas celulares de linfocitos B, la formación de UFC-BL, UFB-Meg y UFC-Meg, y estimula además líneas celulares de mastocitos. El gen responsable de la síntesis de IL-11 se ubica en el cromosoma 1.

La IL-12 es un dímero con pesos moleculares de 35 y 40 kD. Esta IL, también conocida como factor estimulante de células citolíticas naturales (NK, del inglés *natural killer*) actúa sinérgicamente con la IL-2 estimulando el crecimiento y la actividad citotóxica de éstas células. Además, la IL-12 induce la producción de IFNγ por linfocitos T y NK.

La IL-13, una citoquina producida por las células T, comparte algunas de las actividades biológicas de la IL-4. La IL-13, a diferencia de la IL-4, induce la producción de IFNγ por LGG y el crecimiento de linfocitos T activados.

Los linfocitos T normales y las células B malignas de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, linfomas y leucemia linfocítica crónica producen IL-14. Esta citoquina induce el crecimiento de linfocitos B e inhibe la producción y la excreción de inmunoglobulinas.

La IL-15 comparte actividades biológicas con la IL-2. Esta citoquina estimula la proliferación de linfocitos T CD4 y CD8 activados, de células NK y mastocitos, y es un potente quimiotáctico de linfocitos T. La IL-15 actúa como coestimulador con la IL-12 para facilitar la producción de IFNγ y el TNFα. Esta citoquina tiene efecto anabólico, ya que incrementa la masa muscular, y además, ayuda a la diferenciación y la maduración del sistema inmunitario. Al parecer, la IL-15 participa en la fisiopatología de la mastocitosis sistémica.

El gen que codifica la síntesis de IL-16 se localiza en el cromosoma 15. Es sintetizada como un péptido con un peso molecular de 80 kD que, al ser procesada a su forma biológicamente activa, alcanza un peso molecular de 14 a 17 kD. Esta citoquina es producida por los linfocitos T CD4 y CD8 activados, los eosinófilos, los mastocitos y las células epiteliales pulmonares de pacientes con asma. Sus principales funciones son inmunomoduladoras (actúa como quimiotáctico de los linfocitos CD4) y proinflamatorias.

La IL-17 es una glucoproteína producida por los linfocitos T, que estimula a los macrófagos, las células endoteliales y epiteliales, los queratinocitos y los fibroblastos para que produzcan IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, CSF-G, TNFα y factor inhibidor de la leucemia. Induce la expresión de moléculas de citoadhesión y el crecimiento de linfocitos T; promueve la diferenciación y el crecimiento de la CMH e *in vivo* estimula la granulopoyesis.

Las propiedades biológicas de la IL-18 son semejantes a las de la IL-12. Es producida por una gran variedad de células, incrementa la inmunidad celular y modula la función de los linfocitos T, B y NK.

El LK, también conocido como factor de mastocitos o factor hemolinfopoyético-1, es una proteína de membrana o soluble, cuyo receptor es una quinasa de tirosina producto del oncogén *c-kit*, y el gen que codifica su síntesis se ubica en el cromosoma 10. El gran interés que ha despertado el LK viene dado por la capacidad que tiene este factor para estimular diferentes líneas celulares hematopoyéticas, entre otras la UFC-LB, así como por corregir el efecto del MIH en la cepa murina S1/S11 y porque aparentemente el LK o su receptor están involucrados en la fisiopatología del síndrome de Blackfan-Diamond, o aplasia pura de serie roja congénita. El LK *per se* es incapaz de inducir la proliferación y la diferenciación celulares; sin embargo, a dosis muy bajas, potencia el efecto de todos los factores de crecimiento hematopoyéticos hasta ahora estudiados. Es posible que el LK sea el factor que "acondiciona" las células progenitoras para que actúen en ellas otras citoquinas hemolinfopoyéticas.

Es posible que la complejidad en el conocimiento de la regulación de la hematopoyesis disminuya con el estudio de los receptores para las diferentes hemolinfopoyetinas. Se ha demostrado la existencia de una familia de receptores para diferentes factores de crecimiento, entre los que se encuentran: hormona del crecimiento, prolactina, TPO, EPO, CSF-G, CSF-GM, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-7. Posiblemente, la definición biológica de esta "superfamilia" de receptores explique la amplia diversidad funcional que posee un solo factor de crecimiento.

Hasta aquí, la mayoría de las funciones descritas de las citoquinas han sido estimuladoras, por lo que conviene mencionar que todo sistema biológico, incluida la hemopoyesis, se encuentra regulado por señales tanto positivas como negativas. La Tabla 19.3 muestra, de forma resumida, algunas citoquinas que ejercen un efecto inhibidor sobre la hemopoyesis. El estudio de las citoquinas inhibi-

doras de la hemopoyesis sigue evolucionando, y sin duda éstas, al igual que su contrapartida fisiológica, proporcionarán información en el campo de la diferenciación y la maduración de las células sanguíneas.

Tabla 19.3. Factores inhibidores de la hemopoyesis

Molécula	Célula diana
Factor transformador de crecimiento b	UFC-BL, UFB-E
Ferritina, subunidad H	UFC-GEMM, UFB-E, UFC-GM
Interferón a, b, g	UFC-GEMM, UFB-E, UFC-GM
Factor de necrosis tumoral a, b	UFC-GEMM, UFB-E, UFC-GM
Prostaglandina E_1, E_2	UFC-GM, UFC-G, UFC-M
Inhibina	UFC-GEMM, UFB-E, UFC-E
Lactoferrina	UFC-GM, UFC-G
Proteína inflamatoria de macrófagos 1a, 2a	UFC-GEMM, UFB-E, UFC-GM

BL = blastos; E = eritroide; G = granulocitos; GEMM = granulocitos, eritrocitos, monocitos, megacariocitos; GM = granulocitos, monocitos; M = monocitos; UFB-E = unidad formadora de brotes eritroides; UFC = unidad formadora de colonias.

BIBLIOGRAFÍA

Finch CA *et al*. Kinetics of the formed elements of human blood. *Blood* 1977; 50:699-705.

López-Karpovitch X, Carrillo J. Eritropoyesis: regulación. Aspectos morfológicos y bioquímicos. En: López Borrasca A *et al*. (eds.). *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología*, 1ª ed. Salamanca, Ediciones Universidad de Salamanca, 1992; 193-201.

López-Karpovitch X *et al*. Release of granulocyte-macrophage colony-inhibiting activity by normal human postthymic precursor cells. *Am J Hematol* 1985; 20:247-56.

Mayani H *et al*. Biology of human hematopoietic stem and progenitor cells present in circulation. *Arch Med Res* 2003; 34:476-488.

Pike BL, Robinson WA. Human bone marrow colony growth in agar gel. *J Cell Physiol* 1970; 76:77-84.

Pluznik DH, Sachs L. The cloning of normal "mast" cells in tissue culture. *J Cell Comp Physiol* 1965; 66:319-24.

Szilvassy SJ. The biology of hematopoietic stem cells. *Arch Med Res* 2003; 34:446-460.

Tavassoli M, Friedenstein A. Hemopoietic stromal microenvironment. *Am J Hematol* 1989;15:95-203.

Wognum AW *et al*. Identification and isolation of hematopoietic stem cells. *Arch Med Res* 2003; 34:461-475.

Capítulo 20

Fisiología de los granulocitos

José Luis Delgado Lamas

- Introducción
- Granulocitos neutrófilos
- Granulocitos eosinófilos
- Granulocitos basófilos
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Los leucocitos (*leuco* = blanco, *cito* = célula) son las células blancas que, junto con los eritrocitos y las plaquetas, forman parte del componente celular de la sangre. Pueden tener gránulos, y se clasifican entonces en neutrófilos, eosinófilos y basófilos, de acuerdo con sus características tintoriales con colorante de Wright. Tienen además actividad fagocítica. Los leucocitos no granulares son los linfocitos y monocitos encargados de la producción de anticuerpos y de la inmunidad mediada por células.

Todas las células se originan de la célula linfohematopoyética totipotencial o célula madre (*stem cell*), derivada del mesénquima, reconocida por ser CD34 (+), DR (–) y CD38 (–). Se diferencian en función de estímulos específicos para cada variedad a través de un proceso ordenado de proliferación y maduración.

GRANULOCITOS NEUTRÓFILOS

Composición

Conforme los granulocitos maduran a partir del mieloblasto, la cromatina nuclear se condensa, desaparecen los nucléolos y la basofilia citoplásmica, aparecen los gránulos primarios (500 nm) en el promielocito y los gránulos secundarios (200 nm) en el mielocito, se reduce el tamaño del núcleo formando primero una herradura en la fase de metamielocito, luego una franja nuclear en la fase de banda y finalmente se forman segmentos o lóbulos, generalmente 3 (2-4) en la fase de neutrófilo adulto. Tienen pocas mitocondrias y retículo endoplásmico, y el contenido de glucógeno es semejante al del hígado y los músculos, debido a que la vía metabólica es primordialmente glucolítica y anaeróbica.

Los **gránulos primarios,** llamados azurófilos, son de gran tamaño y mayor densidad, contienen enzimas digestivas e hidrolíticas en sus lisosomas, sintetasa del óxido nítrico, fosfatasa ácida, lisozima (proteína catiónica rica en arginina), proteinasa-3, tres defensinas y mieloperoxidasa. Esta última es la más abundante y reacciona con el peróxido de hidrógeno y los cloruros para producir ácido hipocloroso, un potente bactericida. Se han caracterizado tres proteasas de serina: la azurocidina, la elastasa (ausente en la neutropenia cíclica y en la congénita) y las catepsinas G y D, que hidrolizan los proteoglucanos y el colágeno insoluble, permitiendo fijar y atrapar las bacterias a su alrededor.

Los **gránulos secundarios,** o específicos, son de menor tamaño, menos densos y de color rosado, contienen más lisozima y lactoferrina y menos mieloperoxidasa, contienen proteasas activadas por complemento C5 y C3b, 5-fosfolipasa, β_2-microglobulina, transcobalamina ll y receptores para la locomoción y polarización de fibrillas de actina, miosina y calmodulina, con calcio iónico, como parte del citoesqueleto del neutrófilo.

Los **gránulos terciarios** contienen fosfatasa ácida, lisozima y abundante gelatinasa, además de fosfatasa alcalina en las vesículas secretoras submembrana. Cada neutrófilo tiene más de 5000 gránulos, de los cuales un tercio son gránulos primarios y el resto son secundarios y terciarios.

Funciones

La función más importante de los neutrófilos es su respuesta rápida a la invasión de agentes extraños al organismo, ya se trate de bacterias, virus, hongos, parásitos, células en destrucción o partículas en suspensión. El mecanismo por el que realizan esta función se conoce como **fagocitosis;** se divide para su estudio y comprensión en varias etapas, a saber: 1) adherencia; 2) migración; 3) opsonización; 4) desgranulación; 5) metabolismo oxidativo; 6) destrucción bacteriana.

El primer requisito para que el leucocito alcance a las partículas o bacterias en los sitios donde han llegado es que ocurra inflamación. Se produce así vasodilatación por efecto de la histamina, la serotonina, las fracciones C3a y C5a, la trombina, péptidos vasoactivos tales como el factor activador de las plaquetas, y reducción del flujo circulatorio capilar prevenular, lo que acerca los neutrófilos al endotelio capilar.

El flujo reducido y las sustancias de la inflamación facilitan que las selectinas (glucoproteínas ricas en fucosa y ácido siálico, sustancia Lewis, CD15) del leucocito aumenten su expresión, se acerquen a las selectinas del endotelio activado (CD62) y que, por lo tanto, dichas células se adhieran al endotelio capilar, reduciendo su rodamiento de 100 μm/s a 1 μm/s y se fijen con baja afinidad, para que el leucocito neutrófilo se pegue y se desprenda al azar y siga rodando por el endotelio o se vuelva a unir a él.

Otra superfamilia de moléculas como las β_2–integrinas (CD11 a, b y c / CD18) y sus correspondientes moléculas de adhesión intercelular, ICAM-1(CD54) e ICAM-2 (CD102), acercan más firmemente el neutrófilo al endotelio. Así, ya no se desprende, sino que se aplana y, a través de la interleuquina 8, atrae más neutrófilos y expresa más ligandos que lo fijan (CD66 a, b y c) acoplándose a nucleótidos de guanina (proteínas G). Siguiendo este proceso, el neutrófilo migra entre las uniones intercelulares emitiendo seudópodos a una velocidad de 50 μm/minuto, adhiriéndose primero a moléculas de unión intercelular llamadas JAM-A,B y C (CD31) y después al receptor CD47. Las moléculas SIRPA α o proteínas reguladoras de señal, previa fosforilación de enzimas tirosina quinasa, facilitan su diapédesis. Una vez alcanzado el otro extremo, y sin que se haya alterado la permeabilidad, las moléculas intercelulares se vuelven a juntar, los neutrófilos liberan elastasa y gelatinasa para romper la matriz extracelular y la fibronectina. Obedecen a un gradiente de quimiotactismo inducido por productos de las bacterias, endotoxinas, el endotelio y ellos mismos, para recibir las partículas o bacterias ya opsonizadas en el sitio inflamado. Las partículas opsonizadas por complemento son incorporadas en un suave hundimiento al interior de las células fagocíticas; en cambio, las fijadas por Fc (fracción cristalizable de inmu-

noglobulina) inician una vigorosa formación de seudópodos, que finalmente atrapan la partícula, formando una vacuola o fagosoma y sellándola.

Una vez en el interior del fagolisosoma, algunos receptores son devueltos a la superficie celular y los ligandos degradados en el proceso conocido como desgranulación.

Todos estos procesos requieren energía, para lo cual el neutrófilo consigue el ATP o trifosfato de adenosina de la glucólisis anaeróbica y, en condiciones de urgente necesidad de energía, utiliza el sistema oxidativo del dinucleótido de nicotina-adenina (NADP), que libera oxígeno molecular y protones y es degradado por medio de la superóxido dismutasa a peróxido de hidrógeno y éste a su vez a ácido hipocloroso por acción de la mieloperoxidasa, todos los cuales son metabolitos útiles en la función microbicida del neutrófilo; el NADPH se regenera por la vía de los monofosfatos de hexosa.

Se ha considerado que en esta cascada metabólica el neutrófilo consigue aumentar su producción de oxígeno e hidrogeniones alrededor de 100 veces. Este fenómeno explosivo de incremento de la función energética se conoce como "estallido metabólico" y se utiliza para destruir la bacteria, ya que la energía requerida para la quimiotaxis, la ingestión y la desgranulación es cubierta por la glucólisis anaeróbica. Los peróxidos no pueden permanecer largo tiempo en los tejidos, por lo que: a) pronto son degradados por catalasas a oxígeno, agua, ácido ascórbico y alfatocoferol; b) se convierten de forma espontánea a radicales hidroxilo que aún poseen acción oxidante; y c) se transforman en el sistema del glutatión.

Los neutrófilos maduros salen de la circulación en función de las necesidades y de reacciones fisiológicas tales como el ejercicio, el estrés o el miedo. Se sabe que son más abundantes por la mañana que por la tarde y noche, y aumentan durante el embarazo y después de las comidas.

La mitad de los neutrófilos están adosados a la pared del endotelio, y la otra mitad circula en el torrente sanguíneo venoso o arterial; esta distribución representa el 10% del total de leucocitos. El 90% restante es intramedular, y de este 90% el 70% está en maduración y el 30% en división y proliferación.

El gran volumen de leucocitos neutrófilos producidos diariamente se vierte a los capilares de los órganos de mayor necesidad defensiva, como son las **vías respiratorias superiores**, desde la nariz y las cavidades frontonasales hasta los bronquiolos de mediano tamaño, produciendo una capa defensiva continua de leucocitos activos que depura y limpia dichos sitios bioquímica y mecánicamente de las partículas en suspensión, sustancias químicas, virus, hongos, levaduras y bacterias de todos tipos provenientes del aire del medio ambiente. El otro sitio donde se consume gran cantidad de los leucocitos neutrófilos producidos en el día es el **tubo digestivo,** desde la boca hasta el recto, formando una verdadera valla defensiva conocida como barrera hematointestinal.

Cinética

La producción, maduración, supervivencia y actividad funcional final de los granulocitos neutrófilos están dirigidas por 4 factores. El factor Steel, estimulante temprano de las células hematopoyéticas precursoras tempranas, de 28 000 D, actúa en combinación con la interleuquina 3, de 28 000 D, y con los siguientes factores, estimulando la proliferación. El factor estimulante del crecimiento de granulocitos y macrófagos o FEGM, glucoproteína de doble cadena de 22 000 D y 127 aminoácidos, es producido en el macrófago y en los linfocitos T activados y estimula además la proliferación de los monocitos y los eosinófilos; el gen que determina su formación se localiza en una porción del brazo corto del cromosoma 5. Finalmente, el factor estimulante de granulocitos o FECG, de 20 000 D y 174 aminoácidos, estimula sólo la producción de granulocitos y se forma en los linfocitos, en el endotelio, en los fagocitos mononucleares y en las células mesenquimatosas; su síntesis depende de una porción del brazo corto del cromosoma 17. Las células maduran en la médula ósea en dos compartimientos: 1) mitótico, ocupado por mieloblastos, promielocitos y mielocitos, y 2) madurativo, conformado por metamielocitos, neutrófilos en banda y neutrófilos maduros o segmentados. Dependiendo de las necesidades y de los estímulos producidos para ser liberados de la médula ósea, el proceso dura de 8 horas a 5 días.

La producción diaria de neutrófilos es de 1200 millones por kg de peso en un adulto promedio de 70 kg. Una vez que dejan la médula ósea ya no regresan a ella, es decir, su flujo es unidireccional. En la sangre se distribuyen de forma proporcional y reversible en dos grupos: el de las células que viajan adheridas a las márgenes de vasos y capilares y el de las que viajan libremente en la circulación. La vida media de los neutrófilos en la sangre es de 6-7 h, de tal forma que fabricamos el mismo volumen de neutrófilos tres o cuatro o más veces al día según se requiera. Si existen suficientes estímulos quimiotácticos como C5a e interleuquina 8, los neutrófilos irán a los tejidos a realizar sus funciones, y permanecerán en ellos 1-2 días; en los sitios donde hay inflamación, el interferón gamma activa las funciones del neutrófilo y el factor de necrosis tumoral alfa reduce su apoptosis con el fin de mantenerlo activo en su sitio para depurar el lugar de partículas nocivas. La 5-lipooxigenasa del neutrófilo codificada en el brazo largo del cromosoma 10 cataliza la transformación de ácido araquidónico a leucotrienos A4 y luego B4, C4, D4 y E4. El B4 es un potente quimioatrayente inespecífico del neutrófilo que induce quimiocinesis y adhesión al endotelio, en tanto que los leucotrienos D y E aumentan la permeabilidad del endotelio y contraen las células del músculo liso. Todas estas sustancias participan en el daño que experimentan los vasos en la arteriosclerosis, las articulaciones en la artritis y la membrana alveolar en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (Fig. 20.1).

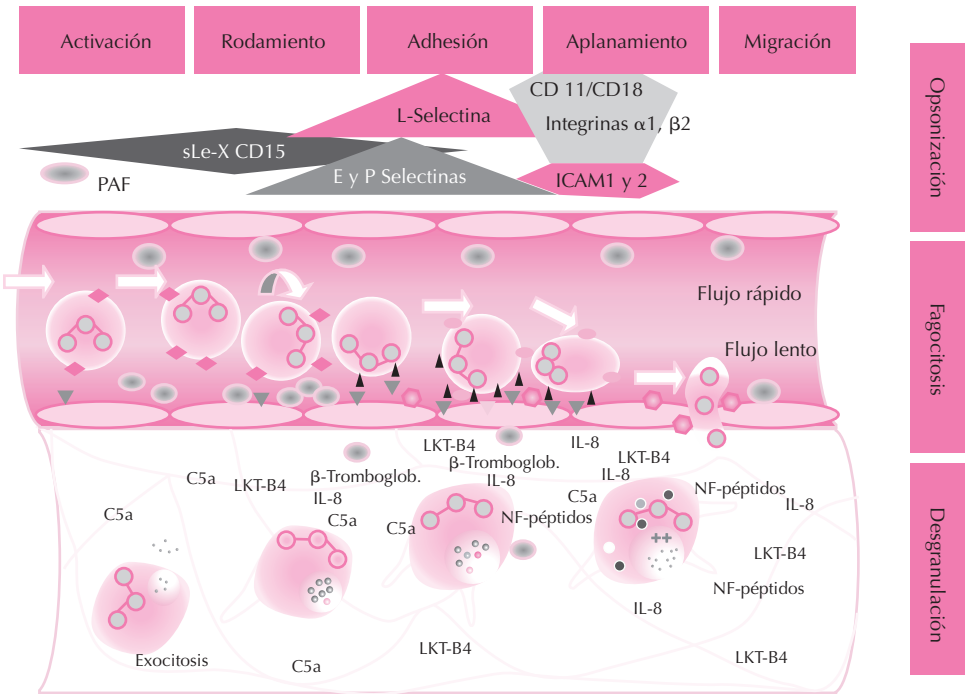


Figura 20.1. Esquema del mecanismo de acción de los granulocitos. (Explicación en el texto.)

GRANULOCITOS EOSINÓFILOS

Composición

Los eosinófilos son leucocitos granulares que se tiñen de color café pálido rosado con los colorantes de Wright-Giemsa; los gránulos más abundantes y grandes son secundarios, y se denominan gránulos cristaloides. El 50% de su contenido es una ***proteína básica mayor*** de 14 000 D, que contiene 117 aminoácidos con una alta proporción de arginina. Esta proteína tiene una fuerte carga positiva y es inhibidora de heparanasas. Los eosinófilos tienen además tres proteínas catiónicas menos abundantes, más grandes, conocidas *como* ***proteína catiónica del eosinófilo*** *(21 kD),* ***peroxidasa del eosinófilo*** *(57 kD)* ***y neurotoxina del eosinófilo*** *(18.5 kD).* Su papel fundamental es destruir por acción proteolítica los lugares donde el eosinófilo se desgranula, ya sea por reacción alérgica, inflamatoria tumoral o parasitaria. El otro 50% del gránulo contiene enzimas como catalasa, glucuronidasa, fosfatasa ácida, elastasa, colagenasa, lisozima, fosfolipasa y catepsina D.

Los gránulos primarios se originan desde el promielocito y contienen la proteína galectina-10, una proteína de 17 kD hidrofóbica y fijadora de carbohidratos que constituye el 10% de las proteínas totales; en los tejidos se libera en grandes cantidades y es conocida como la proteína de Charcot-Leyden. Los gránulos pequeños tienen actividad de arilsulfatasa, catalasa y citocromo b. Existen 5 cuerpos lipídicos ricos en ácido araquidónico por cada eosinófilo maduro. Contienen lipooxigenasas que producen 300 veces más leucotrienos A4 y C4 que los neutrófilos. Los eosinófilos contienen también 16 interleuquinas, quimioatrayentes del monocito, y proteína inflamatoria del macrófago. Producen interferón gamma y factor de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento de plaquetas, del nervio (NGF) y factor transformador del crecimiento alfa y beta 1. En sus membranas existen moléculas de adhesión, como las del neutrófilo, selectinas, y α_4-integrinas para la adhesión laxa y β_2-integrinas (CD18) para la adhesión firme.

Función

El eosinófilo funciona como mediador de la inflamación en procesos alérgicos como el asma, intrínseca o atópica, o extrínseca por alergenos. En ambos casos, la intensidad del asma se correlaciona con la cantidad de eosinófilos activados (CD69) o la concentración de proteína catiónica en la secreción bronquial. Sin embargo, no siempre está relacionada con la eosinofilia periférica, como evidencia indirecta de que también participan otros factores mediados por el aumento de linfocitos T4.

Las reacciones a medicamentos, la urticaria y la dermatitis atópica son alteraciones cutáneas producidas por las proteínas de la desgranulación del eosinófilo.

Las citoquinas del eosinófilo regulan de manera yuxtacrina los eventos inflamatorios locales mediante la liberación de IL-3 y CSF-GM. Las bajas concentraciones de estas proteínas preformadas permiten que actúen en minutos en los sitios inflamados, a diferencia de los linfocitos, que elaboran mayor cantidad de ellas, pero actúan en

horas. La IL-4 estimula a los linfocitos T para convertirlos en células Th2. También junto con el interferón gamma facilitan el reconocimiento de larvas de *Squistosoma mansoni*, de *Trichinella spiralis* y de *Strongyloides brasilensis*, para eliminarlos.

El eosinófilo y sus mediadores participan en trastornos alérgicos gastrointestinales: esofagitis, gastroenteritis y colitis eosinofílica, en relación con la sensibilización a la leche de vaca o de soja o a algunos parásitos intestinales migratorios.

Cinética

Los eosinófilos de la médula ósea derivan de los progenitores hematopoyéticos CD34+; son estimulados por productos de los linfocitos T CD4 y T CD8, inicialmente por la IL-3 y el FEC-GM, siendo IL-5 la determinante de su diferenciación, crecimiento y maduración. El eosinófilo expresa tempranamente un receptor para la IL -5 (CD125) con dos subunidades, que comparte con el de la IL-3 (CD 123) y el CSF-GM (CD116). El factor de la célula madre, las IL-4, IL-6, IL-11 y IL-12 contribuyen en menor grado a su maduración y liberación. Constituyen el 3% de la médula ósea; el 70% son mielocitos y metamielocitos y el 30% son células totalmente maduras, que tardan 2.5 días en conformarse después de la última división mitótica. La eotaxina facilita la salida de eosinófilos de la médula ósea, y la vida media en la sangre periférica es de 18 horas; el recuento absoluto de eosinófilos circulantes varía de 15 a 650/μL. Son más escasos por la mañana y más abundantes por la tarde; en las alergias aumentan a 3000/μL y en las parasitosis superan los 5000/μL. En los tejidos pueden permanecer hasta 10 días, autoestimulándose con sus propias citoquinas, o en los tejidos inflamados por acción del IFN-gamma, que retarda su apoptosis.

GRANULOCITOS BASÓFILOS

Composición

Miden 10 a 15 μm, son esféricos y presentan una marcada condensación nuclear periférica y gránulos citoplásmicos de gran tamaño. Son de color violeta azul oscuro con las tinciones de Wrigth Giemsa o con azul de toluidina (su colorante específico). El citoplasma contiene glucógeno y mitocondrias, pero poco retículo endoplásmico, ribosomas y aparato de Golgi; tiene gránulos secretores electrodensos, vesículas electrolúcidas y cuerpos lipídicos.

Los gránulos contienen el 90% de la histamina del organismo; el resto se encuentra en el estómago y en el sistema nervioso central. También tienen factor activador de las plaquetas, peroxidasa, proteoglucanos, condroitín sulfato y leucotrienos B4 y C4. Producen grandes cantidades de interleuquina 4 e interleuquina 13 y proteína inflamatoria del macrófago tipo 1α< que son excretadas por las vesículas electrolúcidas. Se distinguen de las células cebadas o mastocitos porque aunque tienen un origen común, poseen otras características morfológicas, de diferenciación y de contenido de sus gránulos**;** por ejemplo, la célula cebada tiene heparina y serotonina (que no está presente en el basófilo), y posee 10 veces más citoquinas y 5 veces más enzimas proteolíticas que el basófilo. El basófilo tiene integrinas CD11 a, b y c y receptores de interleuquina 2 (CD25),IL-3r (CD123) e IL-5r (CD125), que el mastocito no posee. Tienen en común receptores para la fracción cristalizable (Fc) de la inmunoglobulina, CD 32 A y B que son capaces de fijar IgE para iniciar la respuesta tisular a la inflamación alérgica o de hipersensibilidad.

Función

Su función principal es participar activamente en las reacciones alérgicas mediadas por la inmunoglobulina E, por varios neuropéptidos y por el factor liberador de histamina en las reacciones anafilácticas inmediatas desencadenadas por las fracciones C3a y C5a del complemento conocidas como anafilatoxinas, así como en las reacciones cutáneas tardías.

Tienen un contenido dual de sustancias de inflamación y de reparación o remodelación, ya que con sus factores de crecimiento, como el factor de crecimiento beta (TGF beta), las proteinasas y la IL-10, facilita la reparación tisular y la restitución a la normalidad de los tejidos inicialmente dañados. Los basófilos desgranulados se recuperan en 48 h. El asma, la rinitis alérgica y la urticaria pigmentosa son trastornos en los que los basófilos y las células cebadas participan y expresan moléculas de activación como el CD69 y el CD44.

Cinética

La interleuquina 3 es el factor estimulante de los basófilos más conocido, y junto con el CSF-GM, el factor de crecimiento nervioso (NGF) y la IL-5, hace que la célula totipotencial CD34+, CD13- y C-kit-, por medio de los receptores correspondientes, madure, prolifere y se diferencie a basófilo/eosinófilo CD33+; el factor β de crecimiento tumoral (TGF, del inglés *tumor growth factor*) suprime la diferenciación del eosinófilo y promueve la del basófilo. La interleuquina 6, el factor de crecimiento de la célula madre o SCF (del inglés s*tem cell factor*) y el factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés *tumor necrosis factor*) completan la maduración en menor proporción. Maduran en dos días y medio, y en 7 días está circulando el máximo número de basófilos producidos.

BIBLIOGRAFÍA

Babior BM, Golde D. Production, distribution and fate of neutrophils. En: Williams. *Hematology,* 6ª ed. McGraw-Hill, 2001; 76.

Befus DA, Denburg AJ. Basophilic leucocytes: mast cells and basophils. En: Wintrobe. *Clinical Hematology,* 11th ed. LWW, 2004; 12.

Edens AH, Parkos ACh. Neutrophil transendothelial migration and alteration in vascular permeability: focus on neutrophil-derived azurocidin. *Curr Opin Hematol* 2003; 10:25-30.

Ellis TN, Beaman BL. Interferon gamma activation of polymorphonuclear neutrophil function. *Immunol* 2004; 112:2-12.

Lee LW *et al*. Phagocytosis by neutrophils. *Microbes and Infection* 2003; 5:1299-1306.

McIntyre MT *et al*. Cell-cell interactions: leucocyte-endothelial interactions. *Curr Opin Hematol* 2003; 10 :150-158.

Temkin V. Eosinophil major basic protein: Natural heparanase-inhibiting protein. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:703-709.

Walsh MG. Eosinophil granule proteins and their role in disease. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 28-33.

Zen K, Parkos A. Ch. Leucocyte-epithelial interactions. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15:557-564.

Capítulo 21

Bases celulares y moleculares del sistema inmunitario

Patricia Talamás Rohana

- Introducción
- Órganos del sistema inmunitario
- Base celular del sistema inmunitario
- Bases moleculares de la respuesta inmunitaria
- Receptores tipo toll
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El impresionante desarrollo de la inmunología como ciencia, así como su impacto sobre la medicina clínica, ha sido de vital importancia para el conocimiento y el control de muchas enfermedades, tanto en animales como en seres humanos. El sistema inmunitario existe para proteger al huésped de infecciones, y su evolución se ha trazado sobre la base de este reto. La propiedad del sistema inmunitario de identificar y distinguir una molécula de otra y de responder sólo ante una de ellas se denomina especificidad. Una molécula reconocida específicamente por el sistema inmunitario es un antígeno o inmunógeno. La antigenicidad es una propiedad primordial de las macromoléculas complejas como las proteínas o los polisacáridos de alto peso molecular. La inmunogenicidad es la propiedad de un antígeno que determina la intensidad de la respuesta inmunitaria hacia él. Dicha respuesta aumenta de forma directamente proporcional a la distancia filogenética entre un organismo y el agente invasor.

El sistema inmunitario es extraordinariamente complejo, debido a la necesidad de contar con mecanismos de destrucción eficaces, pero también de poder discriminar de forma que se active sólo al entrar en contacto con elementos extraños al organismo. Está dotado además de una gran capacidad reguladora, necesaria para mantenerse siempre en el grado de intensidad acorde con la dimensión de la agresión.

ÓRGANOS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Las células que participan en la respuesta inmunitaria se encuentran ordenadas dentro de órganos que derivan del mesénquima. Dichos órganos contienen estroma y tejido linfoide y están estructurados para favorecer los contactos celulares que permiten a las células inmunitarias llevar a cabo sus funciones de manera más eficiente. Los órganos linfoides se clasifican como primarios y secundarios. Los órganos primarios son el timo y la médula ósea, considerados como los sitios principales de la linfopoyesis. En ellos los linfocitos se diferencian a partir de células troncales, o células madre (*stem cells)*, las cuales se originan en la médula ósea; estos linfocitos proliferan y maduran hasta convertirse en células funcionales al adquirir su repertorio de receptores antígeno-específicos. Asimismo, las células son seleccionadas para la tolerancia a los antígenos propios, permitiendo al sistema inmunológico reconocer sólo los antígenos extraños. En los mamíferos, las células T maduran en el timo, mientras que los linfocitos B lo hacen en el hígado fetal y en la médula ósea. Las aves cuentan con un órgano especializado para la maduración de los linfocitos B, la bolsa de Fabricio.

Los órganos secundarios como el bazo, los ganglios linfáticos, y el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) incluidas las amígdalas y las placas de Peyer del intestino, están constituidos por acumulaciones de linfocitos maduros entremezclados con células del sistema fagocítico mononuclear, y es en ellos en donde los linfocitos encuentran a los antígenos presentados por células accesorias o células presentadoras de antígeno (CPA), y por lo tanto son los sitios en donde se inicia la respuesta inmunitaria.

Los órganos linfoides están conectados entre sí por los vasos sanguíneos y linfáticos (Fig. 21.1). Estos sistemas de circulación facilitan la recirculación de los linfocitos inmunocompetentes, transportan los antígenos extraños hacia los órganos linfoides secundarios, donde quedan atrapados para facilitar su reconocimiento por los linfocitos y transportan los linfocitos efectores y los anticuerpos al lugar donde han de eliminar o neutralizar a los antígenos o agentes extraños.

Los antígenos que penetran a través de la piel y las mucosas son conducidos por los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales, donde quedan atrapados. Allí son fagocitados y procesados (digeridos o degradados) para luego ser presentados a los linfocitos. En algunos casos, los antígenos pueden ser captados por macrófagos o células de Langerhans (células dendríticas) de la piel en el lugar de penetración, y estas células son las que los conducen por los vasos linfáticos hasta los ganglios.

Los macrófagos y las células dendríticas expresan moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II en su superficie, a las cuales se asocia el antígeno procesado, lo que les permite ser reconocidas por los linfocitos T colaboradores CD4+, a través de su receptor, iniciándose así la activación de las células colaboradoras.

A través de un proceso conocido como diapedesis, los linfocitos recirculantes penetran en los ganglios desde la circulación sanguínea atravesando las vénulas poscapilares, en regiones especializadas llamadas vénulas de endotelio alto, lugar en el que las células endoteliales son más altas que las células endoteliales que recubren el resto de los vasos sanguíneos. Una vez que los linfocitos han permanecido en los ganglios por espacio de algunas horas, salen a través de la circulación linfática. Los linfocitos que presenten afinidad por los antígenos atrapados los recono-

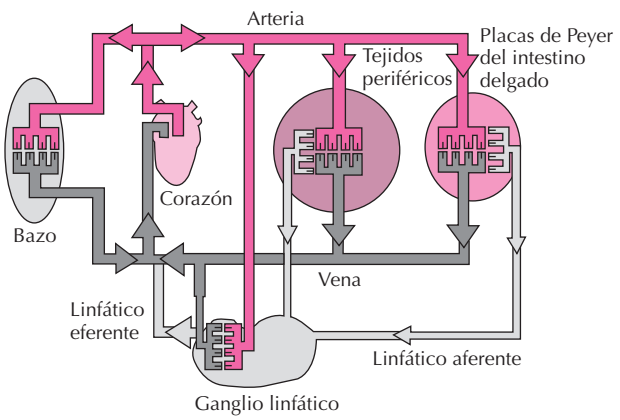


Figura 21.1. Esquema de la distribución anatómica del sistema inmunitario.

cen, se activan y proliferan, transformándose en células efectoras y en células de memoria. Más tarde (dos a tres días), estos linfocitos activados y/o sus productos abandonan los ganglios por los linfáticos eferentes. En el caso de los antígenos que penetran directamente a la circulación sanguínea, éstos son atrapados por células del sistema fagocítico mononuclear tanto en el hígado como en el bazo. En este último interaccionan con los linfocitos que penetran y salen por la circulación sanguínea, ya que en el bazo la circulación linfática es poco importante.

Órganos linfoides primarios

Timo

En los mamíferos, el timo es un órgano bilobulado, localizado en la parte superior del mediastino anterior, que descansa sobre el pericardio a nivel del nacimiento de los grandes vasos. Se compone de dos lóbulos provenientes de dos esbozos laterales que migran a cada lado del cuello y que permanecen unidos entre sí por tejido conectivo sobre la línea media.

Cada lóbulo está organizado a su vez en lobulillos, los cuales están separados por trabéculas de tejido conectivo. Dentro de cada lóbulo se encuentran zonas especializadas, llamadas corteza externa y médula interna. En la corteza se localizan la mayoría de los linfocitos inmaduros que están proliferando (timocitos), y en la médula se localizan células maduras. Existe también en este órgano una red de células epiteliales, que desempeñan un papel importante en el proceso de diferenciación de las células troncales de la médula ósea hasta las células T maduras. Se distinguen tres tipos de células epiteliales, dependiendo de su estructura, su función y su fenotipo: células epiteliales "nodriza" de la corteza externa, células epiteliales corticales que forman una red y las células epiteliales medulares, la mayoría organizadas en cúmulos. Además, se encuentran las células interdigitantes y los macrófagos, ambos tipos derivados de la médula ósea, que se localizan en los lóbulos tímicos, particularmente en las uniones corticomedulares. Tanto las células epiteliales como las interdigitantes y los macrófagos expresan moléculas del CPH, las cuales son vitales para el desarrollo de los linfocitos T. El tráfico de las células hacia dentro y fuera del timo se realiza a través de vénulas de endotelio alto.

En la parte medular, las células epiteliales se agrupan para constituir estructuras redondas llamadas corpúsculos de Hassal. Éstos se componen de células apiladas y enrolladas unas con otras, y su tamaño es variable. Su función no se conoce, aunque parecen contener células epiteliales en proceso de degeneración ricas en citoqueratinas de alto peso molecular. A diferencia de los órganos linfoides periféricos, en condiciones normales el timo no contiene folículos linfoides ni centros germinativos (véase más adelante), los cuales sólo aparecen en procesos patológicos, como el lupus eritematoso y la miastenia grave; en estos casos, se les encuentra exclusivamente en la médula, donde puede llevarse a cabo la presentación de autoantígenos.

En el ser humano, el esbozo del timo y el de las glándulas paratiroides son comunes, lo que explica la sintomatología del síndrome de Di George, en el que la ausencia de timo (con deficiencia completa de inmunidad celular) se asocia con ausencia de paratiroides. El timo termina su organogénesis en el curso de la vida fetal, y hacia la semana veinte de la gestación su aspecto es el de un timo maduro y ocupa una extensa zona del tórax del recién nacido. Con la edad este órgano involuciona y en el ser humano la atrofia comienza en la pubertad y continúa a lo largo de la vida, proceso provocado por las hormonas esteroides sexuales. La involución tímica comienza en la corteza, que puede llegar a desaparecer completamente, permaneciendo remanentes medulares. Sin embargo, se cree que la generación de linfocitos T dentro del timo continúa en la edad adulta, aunque en niveles muy bajos.

Bolsa de Fabricio y su equivalente en mamíferos

En las aves, las células B se diferencian en la bolsa de Fabricio, de donde reciben su nombre. Este órgano es una sección modificada de la pared dorsal de la cloaca, la salida común de los tractos gastrointestinal y genitourinario en las aves. Está compuesta de pliegues similares a las vellosidades en el intestino, dirigidos hacia el lumen. Los folículos de la bolsa están organizados en corteza y médula y se encuentran a lo largo de los márgenes de los pliegues en la superficie que está en contacto con el epitelio. Durante mucho tiempo se buscó en los mamíferos un equivalente de la bolsa de Fabricio, hasta que se comprobó que las precursoras de los linfocitos B se encuentran en el hígado fetal y en la médula ósea del adulto. Como en el caso del timo, los esteroides sexuales son responsables de su involución.

Aunque la médula ósea no es un órgano linfoide como tal, su importancia es muy grande, ya que se encarga de la producción de células precursoras de las distintas poblaciones de linfocitos y macrófagos en el adulto. Una inyección de médula ósea permite restaurar por completo el sistema linfoide en ratones o ratas irradiadas no timectomizadas. La distribución de la médula ósea es ubicua, ya que ocupa los espacios libres en el interior de los huesos, motivo por el cual también se le considera un órgano linfoide secundario.

Órganos y tejidos linfoides secundarios

La generación de linfocitos en los órganos linfoides primarios (linfopoyesis) va seguida de su migración hacia los tejidos secundarios periféricos. Éstos comprenden órganos encapsulados bien organizados como el bazo y los ganglios linfáticos, así como acumulaciones no encapsuladas que se distribuyen por todo el organismo. La masa de tejido linfoide no organizado o no encapsulado se encuentra asociado principalmente a superficies mucosas, por lo

que se le ha llamado tejido linfoide asociado a mucosas (MALT, *mucosa associated lymphoid tissue*).

Los órganos sistémicos y el sistema asociado a las mucosas tienen diferentes funciones dentro de la inmunidad. El bazo es el responsable de captar los antígenos que penetran a través del sistema circulatorio, y los **ganglios linfáticos** protegen al organismo de los antígenos que penetran por la piel o por superficies internas vía el sistema linfático. Las respuestas a los antígenos encontrados por estas vías conducen a la producción de anticuerpos hacia la circulación y en las zonas locales, en respuestas mediadas por células. Por otra parte, el sistema de las mucosas protege al organismo de los antígenos que penetran directamente a través de las superficies epiteliales mucosas. Por ello, este tejido se encuentra en las superficies que recubren el tracto intestinal (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*), el tracto respiratorio (BALT, *bronchus associated lymphoid tissue*) y el tracto genitourinario. El mecanismo efector principal en estos sitios es la IgA secretora (IgAs), la cual se secreta directamente hacia las superficies del epitelio mucoso del tracto correspondiente.

Ganglios linfáticos

Se localizan a lo largo del organismo formando parte de la red de vasos linfáticos. Generalmente se encuentran en las zonas de ramificación de los vasos linfáticos y en ocasiones hay grupos de ganglios linfáticos estratégicamente localizados en áreas tales como el cuello, las axilas, la ingle, el mediastino y la cavidad abdominal. Son órganos redondos o reniformes con un diámetro aproximado de 2-10 mm y con una indentación llamada "hilio" que es el punto por el que los vasos sanguíneos entran y salen. La linfa llega al ganglio linfático a través de los vasos linfáticos aferentes y sale por medio de los vasos linfáticos eferentes. Típicamente, poseen una cápsula de tejido conectivo de la que surge una serie de trabéculas que penetran en el interior de los mismos. Se pueden identificar en estos ganglios diferentes zonas histológicas, como son la corteza o área de células B, y la paracorteza o área de células T, células B, células plasmáticas y macrófagos. La paracorteza también contiene abundantes células presentadoras de antígenos o células interdigitantes, las cuales expresan altos niveles de moléculas de clase II. Una tercera zona de los ganglios linfáticos es la médula, un área mixta compuesta de cordones y numerosos senos ramificados. Contiene macrófagos y plasmocitos (que migran hacia la linfa eferente durante las inmunizaciones) y también linfocitos T, para los cuales constituye la vía de salida.

En la corteza se encuentran los folículos primarios y secundarios, que consisten en agregados de linfocitos B. En los folículos secundarios se desarrollan los centros germinales como respuesta a la estimulación antigénica. Las células grandes y pequeñas del centro folicular se denominan centroblastos y centrocitos respectivamente. Las células B proliferativas de los centros germinales poseen una forma nuclear muy bien definida, que es útil como criterio diagnóstico en el caso de algunos linfomas nodulares. Los centros germinales se encuentran rodeados por un manto de linfocitos. Las células B en esta zona poseen IgM e IgD en su superficie, y en algunos folículos secundarios este manto o corona está más orientado hacia la cápsula del ganglio. Los folículos secundarios poseen también células presentadoras de antígenos, algunos macrófagos y pocos linfocitos T CD4+. Todas estas células, junto con los macrófagos de los senos marginales, parecen influir en el desarrollo de los linfocitos B y en particular en el desarrollo de linfocitos B de memoria, lo cual posiblemente constituye la función primaria de los centros germinales.

Bazo

Está localizado en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, por detrás del estómago y cercano al diafragma. Su capa más externa está constituida por una cápsula de haces de fibras de colágeno que penetran hacia el parénquima del órgano como trabéculas y que se encargan de dar soporte a los diferentes tipos celulares. En este órgano se encuentran dos tipos de tejido: la pulpa blanca y la pulpa roja.

Pulpa blanca: Está formada principalmente por el tejido linfoide, que se organiza alrededor de las arteriolas centrales, constituyendo las hojas linfoides periarteriolares (PALS, *periarteriolar lymphoid sheaths*). El aspecto al microscopio de este tejido es de color grisáceo, y contrasta con el conjunto de la pulpa roja. En la pulpa blanca se localizan tanto células B como T. Los linfocitos B están organizados en folículos tanto primarios no estimulados (agregados de células B vírgenes) como secundarios estimulados (los cuales presentan centros germinales con células de memoria). El centro germinal también contiene células dendríticas foliculares y macrófagos fagocíticos. En la zona marginal, que es la zona que rodea los folículos secundarios, se encuentran macrófagos especializados, además de una subpoblación de linfocitos B. En este órgano, los macrófagos y las células dendríticas presentan el antígeno a los linfocitos B. Estas células y otros linfocitos pueden entrar y salir de las hojas linfoides periarteriolares a través de las ramas capilares de las arteriolas centrales que entran hacia la zona marginal. Algunos linfocitos, especialmente los plasmoblastos, pueden cruzar la zona marginal hacia la pulpa roja.

Pulpa roja: Este tejido está formado por cuerdas celulares y senos que contienen macrófagos residentes, eritrocitos, plaquetas, granulocitos y linfocitos, así como numerosas células plasmáticas. Además de desempeñar funciones de tipo inmunológico, el bazo sirve como reservorio de plaquetas, eritrocitos y granulocitos. También es el sitio en donde se destruyen las plaquetas y los eritrocitos envejecidos, proceso conocido como hemocatéresis. Todas estas funciones son posibles gracias al sistema vascular del bazo.

Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)

Consiste en agregados de tejido linfoide no encapsulado, que se encuentran principalmente en la lámina propia y áreas submucosas de los tractos respiratorio, genitourinario y gastrointestinal. Las células linfoides se pueden encontrar como agregados difusos o bien organizadas en nódulos agregados o solitarios que contienen centros germinales (folículos secundarios). En el ser humano, las amígdalas contienen una cantidad considerable de tejido linfoide, frecuentemente con muchos centros germinales. Acumulaciones similares de tejido linfoide se observan recubriendo los bronquios y a lo largo del tracto genitourinario. El epitelio respiratorio contiene células dendríticas similares a las células de Langerhans que se encuentran en la epidermis para atrapar, transportar y procesar antígenos.

Otro tipo de acumulaciones difusas de tejido linfoide son las placas de Peyer, localizadas en la lámina propia de la pared intestinal. El epitelio intestinal que recubre las placas de Peyer es un epitelio especializado que permite el transporte de los antígenos hacia el tejido linfoide. Esta función especializada es llevada a cabo por células epiteliales denominadas células "M", debido a la presencia de numerosos micropliegues en la superficie luminal. Estas células M son capaces de absorber, transportar y (posiblemente) procesar y presentar antígenos a células linfoides subepiteliales. Las respuestas inmunitarias humorales en la mucosa son principalmente del isotipo IgA. La IgA secretora es un anticuerpo que puede atravesar la membrana mucosa y ayuda a prevenir la entrada de microorganismos infecciosos.

BASE CELULAR DEL SISTEMA INMUNITARIO

Linfocitos B: respuesta de anticuerpos humorales
Linfocitos T: respuesta inmunitaria mediada por células

Durante la década de 1960 se descubrió que las dos clases principales de respuesta inmunitaria estaban mediadas por diferentes clases de linfocitos: las células T, que se desarrollan en el timo, y que son responsables de la inmunidad mediada por células; y las células B, que en los mamíferos se desarrollan a partir de la médula ósea en el adulto o en el hígado fetal, y que producen los anticuerpos. Esta dicotomía del sistema inmunitario se demostró inicialmente en animales con inmunodeficiencias inducidas experimentalmente. Se comprobó que extirpando el timo de un animal recién nacido se impedía drásticamente el desarrollo de la inmunidad celular, pero que la producción de anticuerpos se afectaba en mucho menor grado. En las aves, fue posible demostrar el efecto contrario. Al eliminar la bolsa de Fabricio durante el desarrollo del embrión, se impedía la capacidad de estas aves para formar anticuerpos sin que ocurriera un efecto notable en la respuesta inmunitaria celular.

Una observación importante fue el hecho de que los animales timectomizados o con timos anormales (carentes de linfocitos T), además de presentar defectos graves de la inmunidad celular, tenían un cierto grado de afectación en la respuesta inmunitaria humoral o de anticuerpos. Este proceso se explica por la existencia de dos clases principales de linfocitos T: los linfocitos T colaboradores (Th, de *helper*) y los linfocitos T citotóxicos (Tc). Los linfocitos colaboradores aumentan la respuesta de otras células inmunitarias, como los linfocitos B que producen los anticuerpos. Por su parte, los linfocitos T citotóxicos se encargan de destruir células infectadas, y debido a que, a diferencia de las células Th, participan directamente en la defensa contra infecciones, las Tc reciben el nombre de células efectoras.

Distinción entre linfocitos T y B mediante marcadores de superficie

Los linfocitos T y B se pueden distinguir morfológicamente sólo después de su activación por el antígeno. Las células T y B no estimuladas (en "reposo") tienen un aspecto muy similar, incluso al microscopio electrónico: ambas son pequeñas, la mayor proporción de la célula corresponde al núcleo, y tienen que ser activadas por el antígeno para poder proliferar y avanzar en la maduración. Por su parte, los linfocitos B activados se convierten en células productoras de anticuerpos, en cuyo estado más maduro se conocen como células plasmáticas, que poseen un abundante retículo endoplásmico rugoso. Por el contrario, las células T activadas contienen muy poco retículo endoplásmico y no secretan anticuerpos, aunque sí diversos mediadores denominados "linfoquinas, interleuquinas o citoquinas".

Debido a que ambos tipos celulares están presentes en los órganos linfoides secundarios, es necesario poder distinguirlas y separarlas, con el fin de estudiar sus funciones específicas. Aunque morfológicamente son muy similares, existen muchas diferencias en sus proteínas de membrana plasmática, que se pueden considerar como marcadores de superficie. La existencia de anticuerpos monoclonales específicos contra estos tipos de proteínas diferenciales ha permitido purificar poblaciones específicas tanto en seres humanos como en ratones. Citemos como ejemplos el marcador CD3, específico de las células T, o los marcadores CD4 y CD8, específicos de subpoblaciones de linfocitos T.

El sistema inmunitario funciona a través de la selección clonal

La explicación de la especificidad del sistema inmunitario comenzó a desarrollarse en la década de 1950 con la teoría de la selección clonal. Según esta teoría, cada animal genera inicialmente al azar una gran diversidad de lin-

focitos, y posteriormente, los linfocitos que reaccionan contra los antígenos extraños que dicho animal encuentra son seleccionados específicamente para entrar en acción. El término clonal deriva del postulado de que el sistema inmunitario está compuesto de millones de diferentes familias o "clones" de células T y B descendientes de un ancestro común. Cada ancestro ya está comprometido para tener un receptor particular específico para el antígeno y todas las células en un mismo clon tendrán dicha especificidad.

Existen datos experimentales que confirman que, en efecto, los linfocitos están comprometidos hacia un antígeno particular antes de haber sido expuestos a éste, y que los linfocitos comprometidos poseen receptores en su superficie que se unen específicamente a dicho antígeno. Esta teoría se aplica tanto a los linfocitos B como a los T. Se sabe que los receptores antígeno-específicos tanto en linfocitos T como en B están codificados por genes que se ensamblan a partir de una serie de segmentos mediante una forma única de recombinación genética que ocurre en las fases tempranas del desarrollo de las células, antes de que éstas hayan encontrado al antígeno. El proceso de ensamblaje de estos genes da lugar a la enorme diversidad de receptores que capacitan al sistema inmunitario para responder a una casi ilimitada diversidad de antígenos.

Estimulación policlonal por antígenos

La mayoría de las macromoléculas, incluidos prácticamente todas las proteínas y muchos polisacáridos, funciona como antígenos. Las porciones de un antígeno que se combinan con el sitio de unión al antígeno en una molécula de anticuerpo, o en el receptor de un linfocito, se denominan de manera genérica determinantes antigénicos (o epitopos). La mayoría de los antígenos posee una variedad de determinantes antigénicos que estimulan la producción de anticuerpos o respuestas de células T. Algunos determinantes son más antigénicos que otros, por lo que se les llama inmunodominantes.

Incluso estructuras relativamente simples, como es el caso del grupo químico dinitrofenol (DNP), pueden inducir la producción de cientos de especies de anticuerpos anti-DNP, cada uno de ellos producido por un clon de células B diferente. Tales respuestas se conocen como policlonales; cuando la respuesta total está dada por un solo clon de T o de B, se le conoce como monoclonal. En términos generales, las respuestas a la mayoría de los antígenos suelen ser policlonales.

A pesar de que un antígeno estimula muchos clones diferentes, los clones estimulados corresponden sólo a una pequeña fracción del total de la población de linfocitos. Para asegurar que estos pocos linfocitos sean expuestos adecuadamente al antígeno, los antígenos son recogidos por las células presentadoras de antígeno, que normalmente están presentes en los órganos linfoides secundarios a través de los cuales recirculan los linfocitos T y B.

Linfocitos T

Los linfocitos T derivan de células pluripotenciales de la médula ósea y sufren la reorganización de sus genes en un microambiente especializado, para producir moléculas receptoras únicas en cada célula. Estas células migran desde etapas muy tempranas hacia el timo, donde se lleva a cabo su maduración, pasando por una serie de estadios o fases que se distinguen por la expresión diferencial de varias moléculas de superficie, como son CD44 y CD25, el complejo CD3:TCR, y las proteínas correceptoras CD4 y CD8. La respuesta de las células T está restringida por moléculas del CPH, es decir, sólo reconocen al antígeno extraño en la forma de péptidos unidos a moléculas codificadas por éste. De igual forma, algunas células T deberán reconocer péptidos propios también unidos a moléculas del CPH para convertirse en autotolerantes.

Para cumplir con este doble requisito, los linfocitos T sufren un proceso de selección positiva en el cual son seleccionados de acuerdo con la restricción por las moléculas del CPH y un proceso de selección negativa, durante el cual se eliminan las células específicas contra péptidos propios unidos a moléculas propias del CPH. La mayoría de los pasos en la maduración de los linfocitos T ocurre en la corteza del timo, de forma que en la médula tímica se encuentran sólo células maduras.

El reconocimiento antigénico por los linfocitos T resulta de vital importancia para la generación y la regulación de una respuesta inmunitaria eficaz. A su vez, para que dicha función se lleve a cabo, el **receptor para antígeno de los linfocitos T** (TCR, *T-cell receptor*) es una pieza clave dentro del proceso (Fig. 21.2). El TCR está constituido por una glucoproteína heterodimérica unida por puentes disulfuro ($\alpha\beta$ ó $\gamma\delta$), lo cual se define durante su diferenciación. En las etapas tempranas de la ontogenia, hay un predominio de los linfocitos $\gamma\delta$; a partir del nacimiento, más del 90 % de los timocitos expresan receptores $\alpha\beta$. Estos dos linajes muestran además una distribución diferencial en el organismo, y llevan a cabo funciones diferentes. Más del 95 % de los linfocitos T periféricos y de la mayoría de los timocitos que expresan TCR corresponden al tipo $\alpha\beta$. Por el contrario, los linfocitos $\gamma\delta$ son abundantes en diversos epitelios, como la epidermis (en ratones), el epitelio intestinal, el útero y la lengua, aunque la función para los linfocitos $\gamma\delta$ no está muy bien establecida. El TCR, a su vez, se encuentra en estrecha asociación en la superficie celular con un complejo polipeptídico conocido como CD3. Esta asociación es necesaria para que haya una expresión correcta del TCR en la superficie celular. Los componentes de CD3 no muestran variabilidad de aminoácidos en las diferentes células T, por lo que no contribuyen a la diversidad genética del receptor. La función mejor conocida para este complejo de proteínas es la transducción de señales generadas por la activación celular como resultado del reconocimiento del antígeno por el heterodímero del receptor. CD3 comprende al menos 5 cadenas polipeptídicas, llamadas γ, δ, ϵ, ζ, ψ, η.

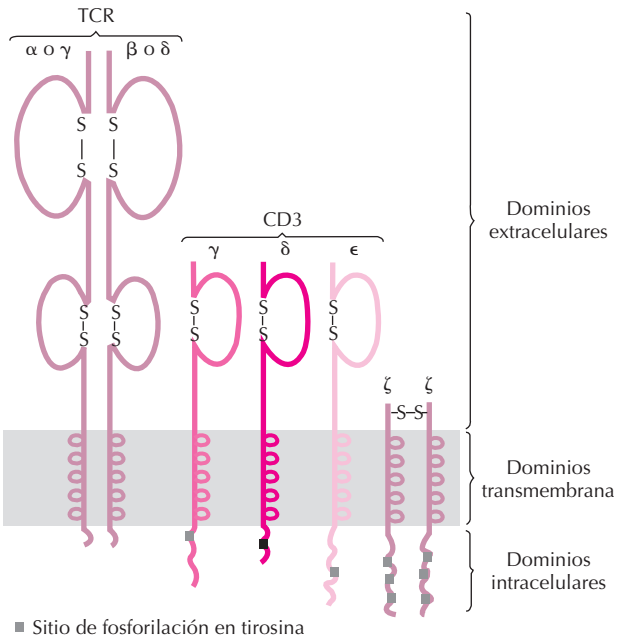


Figura 21.2. Estructura esquemática del receptor para antígeno de los linfocitos T.

El heterodímero αβ / γδ constituye la unidad de reconocimiento del receptor

Las cadenas α, β, γ y δ de los receptores antigénicos presentan una región constante, común para cada una de ellas, y una región variable propia de cada uno de los distintos clones de linfocitos T y diferentes a todas las demás. La presencia de esta región variable es lo que le confiere su carácter polimórfico al receptor. Las cuatro cadenas provienen de la reordenación de genes constituidos a su vez por la unión de un elemento procedente de cada una de las diferentes regiones del gen, denominadas V (variable), D (diversidad), J (unión) y C (constante). Este proceso se cumple para las cadenas β γ y δ. La cadena α está constituida sólo por elementos de las regiones V, J y C. Es probable que los dominios extracelulares tipo inmunoglobulinas de estas cadenas, junto con los de las cadenas γ, δ, ϵ del CD3, formen asociaciones; se propone que al menos los dominios V (variables) de los receptores de ambos tipos se asocian de manera similar a como lo hacen los dominios VH/VL de las moléculas de inmunoglobulinas.

Linfocitos T con diferentes funciones reconocen péptidos producidos en diferentes compartimientos intracelulares

Los agentes infecciosos pueden replicarse en dos compartimientos distintos dentro de la célula. Los virus y algunas bacterias se replican en el citoplasma, mientras que otros lo hacen en compartimientos conocidos como endosomas y lisosomas y que forman parte del sistema vesicular de las células. Las células infectadas por virus o bacterias que residen en el citoplasma son eliminadas por linfocitos T citotóxicos, los cuales se distinguen por la presencia del marcador **CD8** en la superficie. La función de estas células CD8+ es la de matar células infectadas reconociendo al antígeno en asociación con moléculas de **clase I** del CPH. Por otra parte, los patógenos y sus productos en el sistema vesicular son detectados por otro tipo de linfocitos T, cuyo marcador es la molécula **CD4**. Estas células reconocen al antígeno en asociación con moléculas de **clase II** del CPH; se encargan a su vez de activar a otras células y se pueden subdividir en dos poblaciones funcionales: **Th1** (células T inflamatorias), las cuales se encargan de activar macrófagos que destruyen bacterias intravesiculares, y **Th2** (células colaboradoras), las cuales activan a los linfocitos B para la producción de anticuerpos.

Inducción y regulación de las células Th1 y Th2

La demostración formal de la existencia de las células Th1 y Th2 se obtuvo en la década de 1980. Dos avances técnicos muy importantes (la clonación de los linfocitos T y los ensayos para la detección de las citoquinas) permitieron el establecimiento de un panel de clonas Th estables específicas de antígeno, que se caracterizaron por su patrón de producción de citoquinas. Se identificaron dos tipos distintos de células CD4+. El tipo I, que produce IL-2, IFN-γ, GM-CSF e IL-3 en respuesta al antígeno y a las células presentadoras de antígeno (CPA) o a la estimulación con concanavalina A. Por el contrario, las células del tipo 2 producen IL-3, BCSF-1 (BCSF-1, *B-cell stimulating factor 1*; IL-4) y el factor estimulador del crecimiento de células cebadas (IL-5). Se ha visto que las células Th2 aumentan la producción de IgE e IgG1, y que las Th1 promueven la producción de IgG2a, lo que se correlaciona con lo descrito anteriormente para IL-4, que controla el cambio de isotipo a IgE e IgG1, y para IFN-γ, que controla el cambio de isotipo a IgG2a.

La consolidación del concepto Th1/Th2 condujo a una intensa actividad dirigida a elucidar de los mecanismos de inducción, desarrollo y regulación de estas subpoblaciones. El hallazgo de que la IL-4 era necesaria para la inducción de las células Th2 y de que la IL-12 lo era para las células Th1, junto con el hecho de que en ratones transgénicos las células con un mismo TCR podían derivar hacia ambos caminos dependiendo de la presencia de IL-4 o IL-12, así como la descripción de un número considerable de células y clones que producían ambos tipos de citoquinas, condujeron al establecimiento de la existencia de células precursoras a las que se les denominó Th0. Se ha visto también que el microambiente de citoquinas es el factor primario determinante para el desarrollo de los dos linajes distintos.

Quedó demostrado también que los productos de las células Th1 y Th2 podían actuar como factores de crecimiento autocrino para una expansión posterior de estas células, o bien como agentes inhibidores recíprocos para el tipo celular opuesto. Es decir, la IL-4 promueve el creci-

miento de Th2 e inhibe el de Th1, mientras que el IFN-γ aumenta el crecimiento de las células Th1, pero decrece el desarrollo de la subpoblación Th2. La categorización de las subpoblaciones Th1 y Th2 permitió que cristalizara el marco conceptual de la inmunología de las células T y condujo al replanteamiento de muchas enfermedades autoinmunitarias e infecciosas en el contexto de las células Th1 y Th2.

Muchos patógenos inducen respuestas inmunitarias altamente polarizadas que involucran un desarrollo muy rápido de patrones de citoquinas tipo Th1 o Th2. La mayoría de los parásitos helmintos dispara respuestas de tipo Th2, pero las bacterias gramnegativas, los protozoarios y algunos virus inducen respuestas tipo Th1. En contraste, la respuesta inmunitaria hacia algunos patógenos posee componentes de ambos subtipos; en estos casos, el balance Th1/Th2 se ve afectado por una gran variedad de factores, como el fondo genético del huésped y la presencia de moléculas coestimuladoras.

Células T reguladoras (T_R) CD4+ CD25+

Existen varios mecanismos que permiten discriminar lo propio de lo no propio, incluyendo la deleción tímica de células T autorreactivas y la inducción de anergia en la periferia. Además de lo anterior, datos experimentales sugieren que hay un mecanismo de supresión activa mediado por una población de células T CD4+ reguladoras (o supresoras). Estas células participan en el mantenimiento de la autotolerancia inmunológica. Presentan una serie de características que las distinguen. La mayoría de ellas expresa CD25 (cadena α del receptor para IL-2) en estado fisiológico y son producidas por el timo como una población funcionalmente madura. Esta población CD25+CD4+ constituye del 5-10% de los linfocitos T CD4+ periféricos en el ser humano y el ratón y presentan un repertorio muy amplio que reconoce antígenos propios y no propios. Estas células T_R parecen controlar la intensidad de la respuesta inmunitaria en el sitio de la infección, a un grado que sea suficiente para contenerla, pero que permita la persistencia a largo plazo del microorganismo. Esto permite el mantenimiento de las células T de memoria, asegurando una inmunidad protectora subsiguiente. Además del papel de estas células en la inmunidad concomitante, las células T_R participan en el control de la respuesta inmunitaria antimicrobiana que pueda causar daño, esto es, en las respuestas inmunopatológicas. Datos experimentales sugieren que estas células suprimen las respuestas antimicrobianas excesivas, previniendo el desarrollo de inmunopatología en el huésped. Las células T_R pueden suprimir tanto a Th1 como a Th2, y la remoción de estas células aumenta la polarización Th1/Th2, así como la magnitud de la respuesta inmunitaria mediada por estas células polarizadas. Por lo tanto, su remoción hace "más resistentes" a las cepas resistentes a cierta infección, y a las cepas susceptibles, "más susceptibles". La regulación de las células CD25+CD4+ sobre las poblaciones Th1-Th2, posiblemente estabiliza la respuesta inmunitaria y permite una modulación fina de la misma que prevenga la reactivación de la enfermedad y que al mismo tiempo mantenga la inmunidad concomitante, todo ello sin causar daño inmunopatológico al huésped.

Linfocitos B

Los linfocitos B son producidos a lo largo de la vida en el ser humano, y su producción disminuye conforme aumenta la edad. Morfológicamente muy similares a los linfocitos T, los linfocitos B se distinguen por la presencia en su superficie de moléculas de **inmunoglobulinas (anticuerpos)**, que constituyen los receptores antígeno-específicos de estas células (Fig. 21.3). Como resultado de la activación, estas células se diferencian hacia células plasmáticas que poseen características morfológicas muy particulares y cuya función principal es la producción y secreción de inmunoglobulinas.

Cada linfocito B posee un receptor único generado a través de reordenaciones somáticas de los genes de las inmunoglobulinas. Los principales cambios irreversibles que dan lugar a un gen completo a partir de los segmentos separados V, D y J (véase más adelante) se llevan a cabo en pasos regulados, que resultan en la monoespecificidad de los linfocitos B. Los primeros genes en sufrir reordenaciones son los genes para las cadenas pesadas; tan pronto como un gen para una cadena pesada esté listo, se expresa sobre la superficie de la célula y en este momento termina la reordenación de genes para cadenas pesadas. De igual manera se regula la reordenación de los genes para las cadenas ligeras, que concluye en el momento en el que una cadena ligera completa se expresa en la superficie del linfocito. Este proceso da lugar a un linfocito B que expresa IgM en su superficie. La generación del repertorio es esencialmente al azar e independiente de encuentros con el antígeno. Una vez que la inmunoglobulina se expresa en la superficie, funciona como un receptor para antígeno y, si alguna célula B inmadura llega a encontrar a su antígeno correspondiente, ya sea en la médula ósea o en la periferia, dicha célula puede morir, cambiar su receptor o volverse anérgica, mecanismos que aseguran la autotolerancia. Por

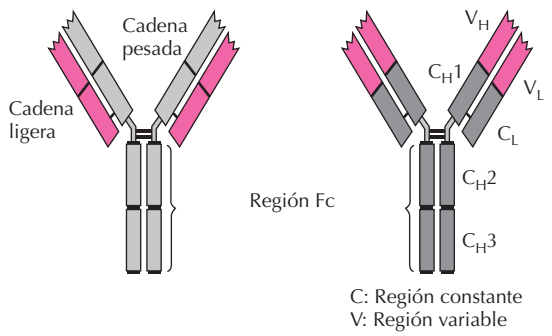


Figura 21.3. Estructura general de las inmunoglobulinas.

otra parte, la autotolerancia en las células maduras queda garantizada por la dependencia de las respuestas de los linfocitos B, de aquellas señales enviadas por los linfocitos T colaboradores.

El linfocito B viene definido por la expresión de moléculas de inmunoglobulina en la membrana. Al principio sólo se expresa IgM, lo que caracteriza al linfocito B inmaduro. Poco después aparecen IgD y receptores para componentes del complemento y para los fragmentos Fc de las IgG. Las células B maduras vírgenes, que coexpresan IgM e IgD junto con antígenos HLA-DR, abandonan la médula ósea para circular a través de los órganos linfoides, incluidas las placas de Peyer en el intestino, hasta que encuentran a su antígeno. Al reconocer el antígeno en presencia de las señales de linfocitos T colaboradores específicos, la progenie de B se acumula en los folículos linfoides formando los centros germinales, en los cuales sufren una proliferación vigorosa con cambios en la región variable del gen de las inmunoglobulinas por hipermutación somática. A partir de ese momento, los linfocitos B se diferencian hacia **células plasmáticas**, las cuales secretan grandes cantidades de inmunoglobulinas, o bien en células de memoria de vida larga, que contribuyen de manera importante a la inmunidad de larga duración, es decir, a las respuestas secundarias. Muchas células plasmáticas migran de regreso hacia la médula ósea, mientras que otras permanecen en los órganos linfoides secundarios.

La población de linfocitos B no es del todo homogénea. Puede dividirse en dos subpoblaciones principales, que parecen provenir de células troncales diferentes y además poseen propiedades diferentes. Una de ellas corresponde a los **linfocitos B CD5+**, los cuales surgen temprano durante la ontogenia y en los adultos constituyen una población que se autorrenueva, pero cuya función aún es desconocida. Los linfocitos B convencionales aparecen un poco más tarde en la ontogenia y son reemplazados por células nuevas que se generan en la médula a lo largo de la vida. Estas células convencionales se pueden a su vez dividir en varias subpoblaciones, que representan estadios en la maduración de estas células, siendo la fase final la de célula plasmática productora de anticuerpos. Cada tipo celular tiene además una distribución particular en el tejido linfoide, lo que sugiere que diferentes factores microambientales influyen sobre células en diferentes estadios de desarrollo.

Generación de la diversidad en la respuesta inmunitaria humoral

Los estadios en el desarrollo de los linfocitos B están marcados por una serie de cambios irreversibles en los genes de las inmunoglobulinas, que contribuyen a la diversidad de los anticuerpos, así como por cambios en la expresión de los genes de las inmunoglobulinas que dependen de la regulación de la transcripción y del procesamiento del ARN. Las inmunoglobulinas poseen una estructura molecular básica formada por cuatro cadenas

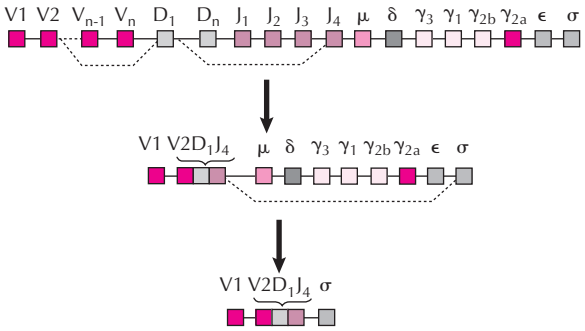


Figura 21.4. Reordenación por recombinación genética del gen que codifica la cadena de las inmunoglobulinas.

polipeptídicas, dos **cadenas pesadas** y dos **cadenas ligeras** idénticas entre sí. Cada una de estas cadenas presenta, a su vez, una **región variable (V)** propia de cada clon y otra **región constante (C)** común para cada uno de los cinco tipos de inmunoglobulinas (Fig. 21.4). Estas moléculas son el producto de tres grupos independientes de genes, situados en cromosomas distintos (cadenas ligeras kappa en el cromosoma 2, ligeras lambda en el 22 y pesadas en el 14). En cada uno de estos cromosomas existen segmentos génicos distintos que pueden codificar para las regiones variables (genes V) y para las constantes (genes C) de las respectivas cadenas. En el ADN de las células germinales estos genes se encuentran separados entre sí por secuencias intercaladas no codificantes. Durante la ontogenia de los linfocitos B se produce la reordenación, consistente en la recombinación de dos o tres segmentos génicos distintos. Esta reordenación se produce fundamentalmente por la supresión de los segmentos génicos intercalados. En las cadenas ligeras, entre los genes V y C existe un tercer segmento génico denominado **J** (*junction*, unión). En las cadenas pesadas, la región variable surge de la fusión de tres segmentos: uno variable (V), de los cuales en el ratón hay de 500 a 1000 en línea germinal, uno de 15 segmentos de **diversidad (D)** y uno de 4 segmentos de unión (J), lo cual da una diversidad posible de 6×10^4 ($1000 \times 15 \times 4$). En los genes de las cadenas ligeras κ y λ no hay segmentos D. El gen de la región variable de la cadena κ tiene cerca de 200 segmentos V y cuatro J; así, sus posibilidades de diversidad son 800 que, multiplicadas por 6×10^4 de la cadena pesada, dan 4.8×10^7 combinaciones. Los genes C que codifican las porciones constantes de las cadenas pesadas forman un complejo de segmentos génicos distintos para cada clase y subclase de inmunoglobulina (μ, δ, γ_3, γ_1, α_1, γ_2, γ_4, ϵ, α_2, dispuestos en este orden). Delante de cada uno de ellos se sitúan secuencias de ADN denominadas (S) que permiten que cada uno de estos diferentes genes C pueda recombinarse con la misma región génica VDJ de la clona correspondiente, dando lugar al fenómeno del cambio de clase de inmunoglobulina. A través de la **recombinación genética**, los linfocitos B de un clon determinado pueden secretar las diferentes inmunoglobulinas, permaneciendo fija la por-

ción variable. Este proceso de recombinación al azar de los elementos V, J y D, durante el cual ocurren fenómenos de imprecisión en los puntos de unión y con posibles mutaciones puntuales posteriores en las secuencias recombinantes correspondientes a las porciones variables, genera millones de secuencias primarias diferentes en las inmunoglobulinas, al igual que ocurre en el receptor para el linfocito T. Esta enorme diversidad estructural constituye el repertorio de especificidades del sistema inmunitario de un individuo, con mayor o menor afinidad, de todos los epitopos de la naturaleza, existentes o no en la actualidad.

Células citolíticas naturales o asesinas

Las células citolíticas naturales (NK, *natural killer)* son células de la inmunidad natural que controlan ciertas infecciones microbianas y tumores. Comprenden hasta el 15% de los linfocitos de sangre periférica y se localizan también en tejidos periféricos tales como el hígado, la cavidad peritoneal y la placenta. Se trata de una población heterogénea, constituida mayoritariamente por los llamados linfocitos granulares grandes (LGL, *large granular lymphocytes*). Inicialmente se identificaron como células nulas por carecer de marcadores que permitieran ubicarlas como T o B, a pesar de su morfología linfoide. Entre las características fenotípicas de las células NK se encuentra el receptor para la fracción cristalizable (Fc) de la IgG (CD16); algunas de ellas son CD8+ débiles y CD2+. La mayoría expresan **CD16 y CD56** y son negativas para CD3 y para el TCR. Como resultado de su activación por grandes cantidades de interleuquina 2 (IL-2), las células NK se convierten en **células LAK** (*lymphokine activated killer cells*, células citolíticas activadas por linfoquinas). También responden a IFN-γ y a IL-12. Las células NK también pueden liberar citoquinas, incluidos interferón-γ (IFN-γ), factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*), así como las quimioquinas CCL4, CCL5 y CCL22. Además, los receptores de quimioquinas presentes en las células NK participan en el reclutamiento de estas células efectoras al sitio de la reacción inmunitaria.

La activación de las células NK resulta probablemente de la acción concertada de receptores para las citoquinas, las moléculas de adhesión y los receptores activadores, los cuales reconocen ligandos en las células de tumores o en las células infectadas por virus, y receptores inhibidores específicos para moléculas de clase I del CPH.

Células accesorias

Derivan de la médula ósea y comprenden una población morfológicamente heterogénea de células constituida por monocitos/macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans, células de Kupffer, etc. Se les ha dado el nombre genérico de **células presentadoras de antígeno (CPA)**, y comparten varias características. Entre ellas, expresan moléculas de clase I y II del CPH en su superficie, así como receptores para la Fc de las IgG y receptores para componentes del complemento. Todas estas células pueden captar al antígeno, procesarlo en su interior y expresar en la superficie los determinantes antigénicos en asociación con las moléculas de clase I o de clase II; dichos determinantes antigénicos son entonces reconocidos por los diferentes clones de linfocitos T. Se sabe también que estas células pueden modular la respuesta inmunitaria a través de la activación de los linfocitos T y B, tanto por contacto físico directo como por la secreción de citoquinas.

Células dendríticas

Las **células dendríticas (CD)** y las células de Langerhans (CL) son células altamente móviles que funcionan en la interfase entre la inmunidad natural y la inmunidad adquirida. Las CD y sus precursores se consideran centinelas del sistema inmunitario; pueden circular a través de la sangre y los tejidos periféricos no linfoides, donde en algunas ocasiones se convierten en residentes. Después de la invasión por un patógeno, los precursores de las CD se acumulan rápidamente en los tejidos inflamados como resultado de su reclutamiento de la sangre en respuesta a la producción de quimioquinas en el sitio de inflamación. Estos precursores se transforman en **células dendríticas inmaduras (iCD)**, las cuales son particularmente eficientes en la captura de los antígenos, gracias a su capacidad para censar el micromedioambiente mediante macropinocitosis, y por la expresión de receptores promiscuos en la superficie celular, incluidos miembros de la familia de los receptores tipo Toll, y de los receptores tipo lectina (unen carbohidratos a través de dominios de reconocimiento de carbohidratos [CRD] altamente conservados) que permiten a las CD reconocer un amplio rango de patógenos. Estas células poseen una maquinaria de captura y procesamiento del antígeno muy eficiente y que depende de sus compartimientos endocítico y lisosomal, que se evidencia por la presencia en las células de Langerhans de organelos citoplásmicos pentalamelares llamados **gránulos de Birbeck**. Una vez que han encontrado a los patógenos o sus productos, las iCD se activan y maduran para convertirse en CPA que pueden participar en la activación de las células T, y probablemente de células B y células NK. El proceso de maduración de las CD (que puede ser inducido o amplificado por citoquinas proinflamatorias) se caracteriza por cambios profundos en el fenotipo de superficie y en el comportamiento funcional de las CD. En la actualidad se reconoce que además de las CD mieloides y de las CL, en la sangre existe otra subpoblación de CD llamadas células dendríticas plasmacitoides, las cuales secretan grandes cantidades de interferón tipo I. Lo anterior permite suponer que las distintas subpoblaciones de CD puedan seguir patrones de migración diferentes y realizar funciones únicas, modulando así el tipo de respuesta inmunitaria.

BASES MOLECULARES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Complemento

El sistema del complemento forma parte del sistema de la inmunidad natural, que posee mecanismos de discriminación entre lo propio y lo ajeno. Dichos mecanismos se basan en la presencia en la superficie de las células del huésped de moléculas reguladoras que inhiben la activación del complemento.

Actualmente se considera al sistema del complemento como un sistema altamente sofisticado que participa en la inmunidad natural y como uno de los principales mecanismos efectores de la inmunidad mediada por anticuerpos. Las consecuencias de su activación son la **opsonización**, que favorece la fagocitosis, la activación de leucocitos como los polimorfonucleares y los macrófagos, que poseen receptores para los fragmentos pequeños del complemento y que responden a través de movimiento celular dirigido (**quimiotaxis**) y, finalmente, la **lisis** de las células diana como consecuencia de la inserción en la membrana celular del complejo de ataque a la membrana. Recientemente se han acumulado pruebas de que el sistema del complemento también actúa como adyuvante, aumentando y dirigiendo la respuesta inmunitaria adaptativa, además de ayudar a desechar células apoptósicas.

El complemento está constituido por cerca de 25 proteínas plasmáticas que actúan como enzimas o como proteínas de unión (activadoras o reguladoras) y al menos siete receptores en la superficie celular de células inflamatorias y del sistema inmunitario, que poseen especificidad hacia diferentes fragmentos de las proteínas del complemento. Todos estos componentes interactúan en una compleja cascada de acontecimientos, entre los que se incluyen la ruptura enzimática de moléculas y cambios conformacionales espectaculares que generan moléculas biológicamente activas.

Se han descrito en el sistema al menos tres vías de activación, denominadas **vía clásica**, **vía alternativa** y **vía de la lectina**, que convergen en la vía citolítica a través del **complejo de ataque a la membrana** (**MAC**, *membrane attack complex*). La vía alternativa, considerada filogenéticamente la más antigua, se activa generalmente en ausencia de anticuerpos, por lo que se cree que es un sistema inicial de alarma que permite al huésped responder ante un patógeno invasor antes de que éste desarrolle una respuesta de anticuerpos específicos. Por el contrario, la vía clásica requiere la presencia de un anticuerpo específico para que se active el complemento. Por lo que respecta a la vía de la lectina, ésta se activa por la unión de una lectina del suero, la proteína de unión a manosa o **lectina de unión a manosa** (**MBL**, *mannose-binding lectin*), a proteínas o carbohidratos de bacterias o virus. La vía alternativa se considera también como una rama de amplificación de la vía clásica, ya que uno de los componentes activados de ésta puede también iniciar la vía alternativa.

En las fases iniciales de activación, las tres vías convergen en una enzima proteolítica inicial llamada **C3 convertasa**, la cual se une de forma covalente a la superficie de las células diana (a través de enlaces éster con moléculas aceptoras, como grupos hidroxilo o amino). En este sitio genera dos de las principales moléculas efectoras del sistema del complemento: una **opsonina C3b** que se une de forma covalente a la superficie del patógeno, y un péptido pequeño **C3a** que actúa como **mediador de la inflamación**. La C3 convertasa también genera a la **C5 convertasa**, la cual inicia los acontecimientos tardíos de la activación del complemento, que comprenden una secuencia de reacciones de polimerización en las cuales los componentes terminales del complemento interaccionan para formar el complejo de ataque a la membrana. El MAC se inserta en la bicapa lipídica de la célula diana, lo que ocasiona la formación de poros con la consiguiente disrupción osmótica y lisis de la célula diana.

Como se mencionó anteriormente, la vía clásica se activa principalmente por inmunocomplejos y se inicia por la unión de C1 al anticuerpo. C1 es un complejo pentamolecular dependiente de Ca^{2+} constituido por una molécula de C1q, dos moléculas de C1r y dos moléculas de C1s. Este complejo sufre un cambio conformacional que induce la activación por autocatálisis de las moléculas de C1r, que actúan sobre C1s para generar una serina estearasa activa. En estas condiciones, C1 actúa sobre C4, generando C4a activado (el cual posee actividad anafiláctica débil) y C4b; este último, aunque es muy inestable y rápidamente se convierte a iC4b, puede también formar uniones covalentes con grupos hidroxilo y amino en la superficie celular. En esta ubicación, C4 actúa como el sitio de unión para C2, que a su vez es sustrato de C1s. Esta reacción genera C2b, que se libera, y C2a, que permanece unido a C4b formando C4b2a, la C3 convertasa clásica. Esta enzima es específica para C3, al que rompe para producir C3b, que se une de forma covalente a la superficie de la célula diana o del patógeno. En la vía de activación, la función de C3b es la de unir C5, permitiendo que este componente sea procesado por la C5 convertasa (C4b2a3b).

La fase final de activación de la cascada del complemento después del procesamiento de C5 es la formación de MAC a través de un mecanismo no enzimático. La formación del complejo C5-9 es idéntica, con independencia de que se trate de la vía clásica o de la vía alternativa. El ensamblaje de este complejo lítico se debe a la asociación secuencial por alta afinidad de C5b, C6, C7, C8 y C9, generándose un complejo molecular capaz de insertarse en la membrana. En la actualidad se sabe que entre 1 y 16 moléculas de C9 se pueden unir a un complejo C5b-8 sobre la membrana, lo que conduce a un agrandamiento progresivo del canal inicialmente formado por el complejo. La unión de muchas moléculas de C9 conduce a la formación de las lesiones típicas en forma de duna visualizadas al microscopio electrónico, que son resistentes al detergente y a las proteasas (Fig. 21.5). Recientemente se ha demostrado que existe una relación antigénica entre C9 y la molécula proteica citotóxica, de peso mo-

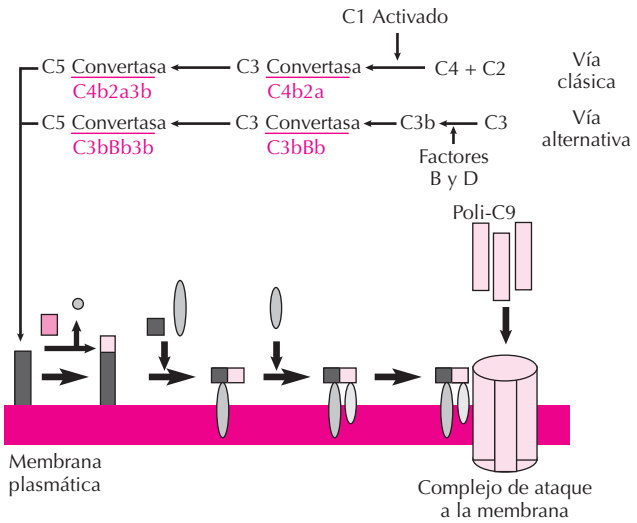


Figura 21.5. Cascada de activación del complemento por las vías clásica y alternativa.

lecular muy similar, aislada de gránulos de linfocitos granulares grandes citotóxicos.

El sistema del complemento posee a su vez **mecanismos de regulación**. Son proteínas solubles el **factor H (H)**, la **proteína de unión a C4 (C4BP)** y el **inhibidor de C1 (C1INH)**. Todos ellos pueden regular el complemento en la fase fluida o en la superficie de las células. Por su parte, las convertasas C3 y C5 son enzimas lábiles, por lo que tienen una semivida relativamente corta. La velocidad de degradación de la convertasa C3bBb de la vía alternativa está controlada por la proteína de fase aguda "properdina" o FP, de tal manera que la velocidad de degradación de la convertasa disminuye en presencia de FP. Otras dos proteínas importantes son el **factor de aceleración de la degradación** (**DAF**, *decay accelerating factor*), el cual desplaza Bb de C3b y C2b de C4b, y el **factor de restricción homólogo** (**HRF**, *homologous restriction factor*). Estas moléculas son únicas porque limitan la activación del complemento y la lisis sobre células sólo por componentes del complemento homólogos pero no heterólogos. Otra proteína bastante estudiada es la **CD59** o **protectina**, la cual previene la formación de MAC en células homólogas. Esta molécula se expresa ampliamente en la membrana de muchas células.

Durante el proceso de activación del sistema molecular del complemento se generan fragmentos con actividad biológica. Así, diversas células del organismo expresan receptores para el C3b, como los monocitos-macrófagos, los neutrófilos y los eosinófilos, lo que favorece que estas células fagocíticas se adhieran con más eficiencia a los elementos recubiertos por este componente del complemento, intensificando su capacidad fagocítica. Otras células como los linfocitos B pueden expresar también receptores para C3b, que al interaccionar con ellos modulan su activación y diferenciación a células plasmáticas secretoras de inmunoglobulina. Los fragmentos C3a y C5a poseen una importante actividad quimiotáctica, fundamentalmente para los neutrófilos. Ambas moléculas tienen también un claro efecto de mediadores de la inflamación, induciendo la contracción de la musculatura lisa, incrementando la permeabilidad vascular y provocando la desgranulación de los basófilos.

Moléculas de reconocimiento que participan en la activación del complemento

C1q posee una estructura modular que consta de seis cabezas globulares, cada una de las cuales está conectada por una hebra o fibra a una región fibrilar que está compuesta de estructuras de triple hélice tipo colágeno. La lectina de unión a manosa (MBL) y las ficolinas, que son las moléculas responsables del reconocimiento en la vía de la lectina, presentan una estructura similar a C1q.

La MBL es una **lectina tipo C** y juega un papel importante en la primera línea de defensa del huésped. La MBL pertenece a la familia de las **colectinas**, las cuales constan de un dominio tipo colágeno y de un dominio de reconocimiento de carbohidratos (CRD, *carbohydrate recognition domain*). Tres polipéptidos se pliegan entre sí para formar la subunidad estructural y 3 a 6 de estas subunidades se juntan para formar la MBL, que presenta un peso molecular aparente de 300 a 650 kD.

Las ficolinas, al igual que la MBL, son un grupo de proteínas que contienen la estructura columnar tipo colágeno. A diferencia de la MBL, también poseen un dominio tipo fibrinógeno, similar a las cadenas α y β del fibrinógeno. También pueden funcionar como receptores de patrones para discriminar los patógenos de lo propio.

RECEPTORES TIPO TOLL

La naturaleza relativamente tardía de la respuesta inmunitaria adaptativa significa un enorme retraso en el combate contra microorganismos invasores que se replican rápidamente. Sin embargo, esta respuesta inmunitaria adaptativa no funciona de forma independiente, ya que prácticamente cada aspecto de ésta es controlado por una combinación de señales permisivas e instructivas, las cuales son proporcionadas por el sistema inmunitario natural. El sistema de inmunidad natural que detecta la presencia y la naturaleza de la infección proporciona la primera línea de defensa y controla la iniciación y la determinación del tipo de respuesta inmunitaria adaptativa efectora.

El descubrimiento reciente y la caracterización de los **receptores tipo Toll** (**TLR**, *Toll-like receptors*) tiene una gran importancia ya que desempeñan un papel crucial en la detección de infecciones microbianas, en la inducción de genes antimicrobianos y en el control de la respuesta inmunitaria adaptativa. Se consideran como **receptores de reconocimiento de patrones** (**PRR**, *pattern recognition receptors*) que participan en el reconocimiento de "firmas moleculares", también llamadas **PAMP** (*pathogen-asso-*

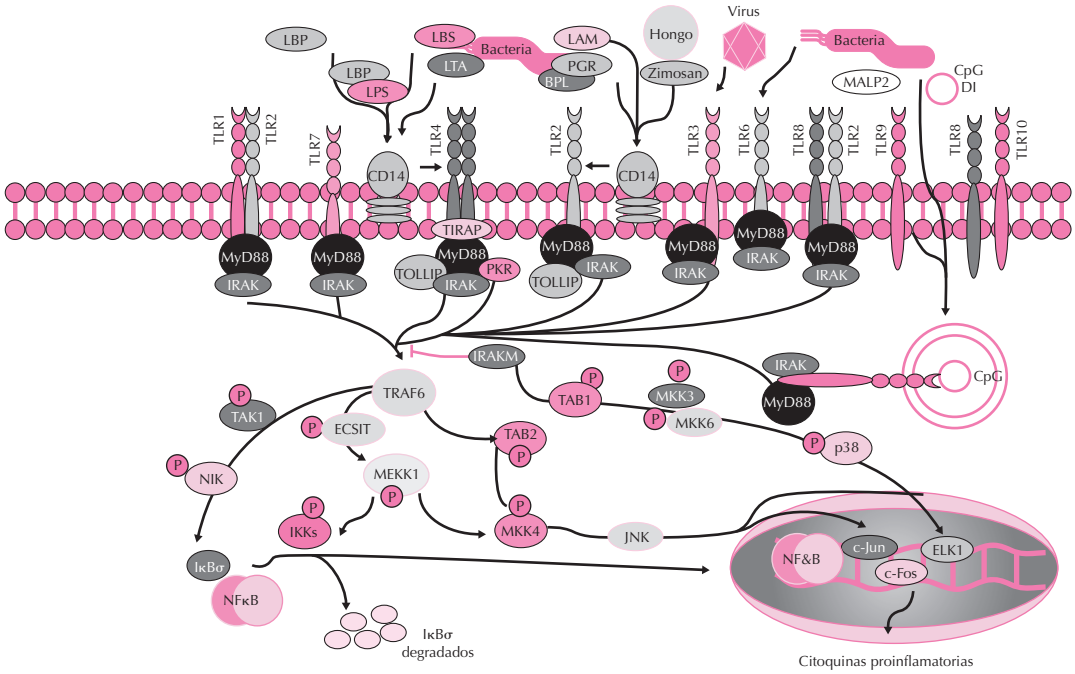


Figura 21.6. Representación esquemática de los receptores tipo Toll.

ciated molecular patterns), en la iniciación de las diferentes vías de señalización, y en el control de la maduración de las CD y en la diferenciación de las células Th. En los mamíferos, estos receptores han evolucionado para reconocer únicamente elementos derivados del metabolismo microbiano. Esta especificidad permite a las proteínas Toll detectar la presencia de una infección e inducir la activación de respuestas inflamatorias y de inmunidad natural antimicrobiana. El reconocimiento de productos bacterianos por los receptores tipo Toll expresados en la superficie de las CD dispara la maduración funcional de éstas, lo que conduce a la iniciación de las respuestas inmunitarias adaptativas antígeno-específicas (Fig. 21.6).

Los TLR comprenden una familia de receptores transmembrana tipo I, que se caracterizan por la presencia de un dominio extracelular rico en leucinas denominado LRR (*leucine-rich repeat*) y un dominio intracelular denominado TIR (*Toll/IL-1receptor*). En las especies de mamíferos se han descrito al menos diez TLR, y parece ser que cada uno de ellos tiene una función específica en el reconocimiento inmunitario natural. Asimismo, se han identificado docenas de ligandos de origen microbiano, y probablemente en los próximos años se identifiquen muchos más.

Complejo principal de histocompatibilidad (CPH)

El CPH es una **región genética** que codifica, entre otras, las moléculas de **clase I** y de **clase II**. Las moléculas de este complejo son altamente polimórficas y presentan más de cuarenta alelos comunes para cada gen individual. Estas proteínas identificadas como antígenos distinguen a los miembros de una misma especie. Tanto las moléculas de clase I como las de clase II fueron reconocidas originalmente por su capacidad de inducir respuesta por parte de los linfocitos T, originándose así el rechazo de tejidos transplantados. En la actualidad se sabe que las moléculas de clase I y clase II son las responsables de unir antígenos proteicos extraños formando complejos que son reconocidos por el TCR de los linfocitos específicos. Los antígenos que se asocian con las moléculas de clase I son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos CD8+, mientras que los antígenos asociados con las moléculas de clase II son reconocidos por los linfocitos T colaboradores CD4+ (Fig. 21.7).

Las moléculas de clase I están constituidas por una glucoproteína transmembrana de 44 kD unida de forma no covalente a un péptido no polimórfico de 12 kD, llamado β_2 microglobulina. Por su parte las moléculas de clase II contienen dos cadenas polipeptídicas polimórficas codificadas por los genes del CPH.

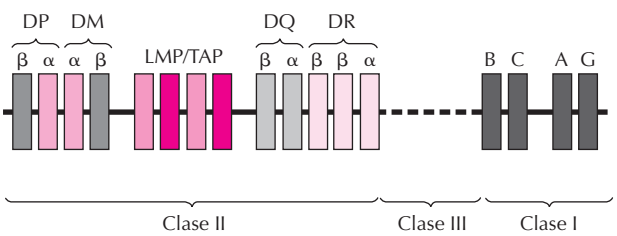


Figura 21.7. Organización de los genes del complejo principal de histocompatibilidad.

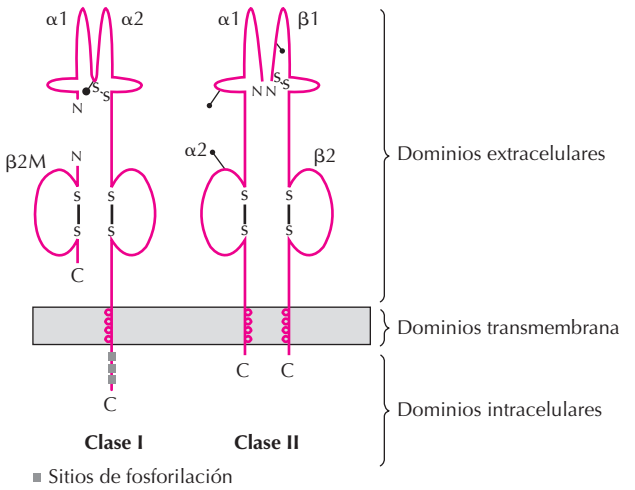


Figura 21.8. Estructura de las moléculas de clase I y clase II del complejo principal de histocompatibilidad.

El **CPH del ser humano** es muy grande y está organizado de la siguiente manera: 1) genes de clase II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR); 2) genes del complemento; 3) genes de citoquinas y proteínas de shock térmico (TNF, LT, LT-β); 4) genes de clase I (HLA-B, HLA-C y HLA-A). El **CPH murino** es más pequeño y la secuencia de los genes es la siguiente: 1) clase I (H-2K); 2) clase II (I-A, I-E); 3) genes del complemento; 4) genes de citoquinas; 5) clase I (H-2D, H-2L) (Fig. 21.8).

La expresión de los genes del CPH está regulada a nivel de la transcripción tanto por factores específicos del tipo celular como por estímulos inflamatorios e inmunitarios, con participación de citoquinas como el IFN-γ. En general las moléculas de clase I están presentes en prácticamente todas las células nucleadas, mientras que las de clase II se expresan principalmente en la superficie de los linfocitos B y T, los macrófagos, las células dendríticas y las células endoteliales.

Inmunoglobulinas

Se encuentran entre las proteínas más abundantes de la sangre, y constituyen alrededor del 20% del total de las proteínas plasmáticas. Todas las moléculas de inmunoglobulinas producidas por una célula o clon tienen el mismo sitio de unión para el antígeno. Los anticuerpos más sencillos poseen dos sitios idénticos de unión al antígeno, uno en cada extremo de los brazos de una "Y". Debido a la presencia de estos dos sitios, se dice que son bivalentes. La unidad estructural básica de una molécula de anticuerpo consiste en cuatro cadenas polipeptídicas: dos **cadenas ligeras idénticas** (**L**, *light*) con un peso molecular de 23 kD, y dos **cadenas pesadas idénticas** (**H**, *heavy*) con un peso molecular de 50 a 70 kD. Las cuatro cadenas se mantienen unidas por una combinación de enlaces no covalentes y enlaces covalentes (disulfuro). Cada cadena posee a su vez un dominio o región variable (V) y uno o varios constantes (C). Las cadenas ligeras (kappa o lambda) poseen un dominio variable en su extremo amino y otro constante en su extremo carboxilo (VL y CL). Las cadenas pesadas están formadas por un dominio variable y por tres o cuatro constantes, dependiendo de cada isotipo (VH, CH_1, CH_2, CH_3 y CH_4). La secuencia de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras (dominios VH y VL) determinan la especificidad del anticuerpo. Esta región variable de las inmunoglobulinas tiene determinantes antigénicos llamados idiotopos. Al conjunto de idiotopos se le denomina **idiotipo**, mientras que el anticuerpo que lo reconoce recibe el nombre de **antiidiotipo**.

Las enzimas proteolíticas papaína y pepsina pueden cortar las moléculas de anticuerpos en diferentes fragmentos, con funciones específicas. La papaína produce dos fragmentos idénticos y separados (**Fab**, *fragment antigen binding*), con un sitio de unión para el antígeno, y un fragmento **Fc** (**f**racción **c**ristalizable). Este último fragmento es responsable de las funciones biológicas de los diferentes isotipos de las inmunoglobulinas. La pepsina, por su parte, produce un fragmento $\mathbf{F(ab')_2}$ consistente en dos fragmentos **F(ab′)** unidos por enlaces covalentes (ligeramente mayores que los fragmentos Fab).

Propiedades biológicas de las cinco diferentes clases de cadenas pesadas

En los vertebrados superiores existen cinco clases de anticuerpos: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, cada uno con su propia cadena pesada (α, δ, ϵ, γ, μ respectivamente) (véase Fig. 21.5). Existen además subclases de IgG e IgA. Por ejemplo, hay cuatro subclases de IgG humanas (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). Estas diferentes cadenas poseen una conformación distinta, lo que les confiere a su vez las propiedades correspondientes.

La **IgM** es siempre el primer anticuerpo producido por los linfocitos B en desarrollo. Constituye el receptor de los linfocitos B en desarrollo. Es el receptor de los linfocitos B vírgenes, y en las fases tempranas de la respuesta inmunitaria primaria, es el anticuerpo más abundante en la sangre. Aunque puede ser producida en forma de polímeros de mayor tamaño (hexámeros), en su forma secretada, la IgM es mayoritariamente un pentámero compuesto de cinco unidades de 4 cadenas, por lo que posee 10 sitios de unión para el antígeno. Cada pentámero presenta además otra cadena polipeptídica llamada J (*junction*, unión). Esta cadena J es producida por las células secretoras de IgM y se inserta de forma covalente entre dos extremos adyacentes de las regiones Fc. La unión del antígeno a una molécula de IgM pentamérica induce la unión de las regiones Fc, lo que trae como consecuencia la activación de la cascada del complemento (véase más adelante). En el caso de los microorganismos, esto resulta en el ataque bioquímico y la destrucción de los mismos.

Por lo que respecta a la **IgD**, la concentración sérica de ésta es muy baja, ya que raramente se secreta; general-

mente se encuentra en la superficie de los linfocitos B coexpresándose junto con la IgM. La función biológica precisa de esta clase no se conoce, aunque se postula que desempeña un papel importante en la diferenciación de los linfocitos por activación con antígenos.

La **IgG** es la principal inmunoglobulina presente en el suero humano y constituye alrededor del 70 al 75% del total de las inmunoglobulinas. La IgG consiste en una molécula sencilla de cuatro cadenas con un peso molecular alrededor de 140 000. La clase IgG, que se distribuye equitativamente entre los espacios intra y extravasculares, es el principal anticuerpo presente en la respuesta inmunitaria secundaria y la única con actividad de antitoxinas. Gracias a su capacidad de difundir a través de las membranas, atraviesa la placenta y confiere inmunidad pasiva al recién nacido. La región Fc de esta inmunoglobulina tiene la capacidad de unirse a receptores específicos presentes en macrófagos y neutrófilos, con lo que favorece la unión, la ingestión y la destrucción por las células fagocíticas de microorganismos infecciosos que han sido cubiertos con las IgG producidas en respuesta a la infección.

La **IgA** es la inmunoglobulina predominante de las secreciones seromucosas tales como la saliva, el calostro, la leche y las secreciones genitourinarias y traqueobronquiales; la estructura típica en estas secreciones es la de un dímero unido por la presencia de la cadena J. Una variante de la IgA es la **IgAs (secretora)**, que consiste en el mismo dímero con la cadena J y un componente adicional llamado **componente secretor**. Este componente secretor está formado por la porción extracelular del polirreceptor para Ig presente en la cara basolateral de las células epiteliales, y permanece unido a la IgA durante el proceso de transporte desde la lámina propia hacia la luz protegiendo a la IgA de la degradación proteolítica. El mecanismo mediante el cual el dímero de IgA es transportado a través de las células epiteliales consiste en la unión de la IgA a través de la región Fc al polirreceptor Ig transmembrana. El complejo IgA-receptor es endocitado y transportado a través del citoplasma celular mediante vesículas para finalmente ser secretado en el lado opuesto de la célula por exocitosis. Cuando se expone hacia la luz, la parte del receptor Fc que está unida al dímero de IgA (el componente secretor) es digerida y separada de su cola transmembrana, lo que libera el anticuerpo en unión con el componente secretor.

La **IgE** se caracteriza por la capacidad de unirse con alta afinidad a otro tipo de receptores Fc presentes en la superficie de las células cebadas en los tejidos y de los basófilos en la sangre; las moléculas de IgE unidas a estas células se convierten así en los receptores para antígeno de las mismas. La unión del antígeno trae como consecuencia la activación celular, lo que provoca la desgranulación inmediata y la liberación masiva de diversos mediadores de la respuesta inflamatoria, principalmente histamina. Estas aminas causan dilatación y un aumento en la permeabilidad vascular, por lo que son responsables en gran medida de las manifestaciones clínicas de la mayoría de las reacciones alérgicas. Se ha propuesto también que esta clase de inmunoglobulina es importante en el desarrollo de inmunidad contra parásitos helmintos.

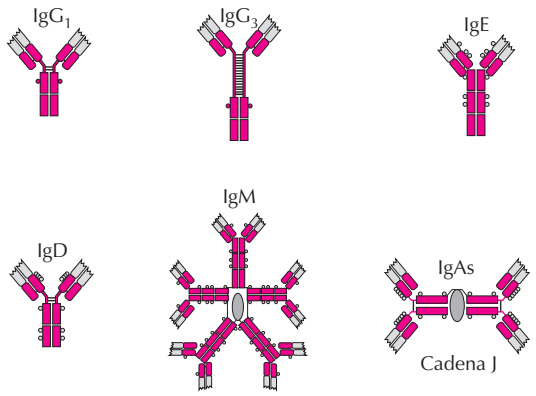


Figura 21.9. Estructura de las diferentes clases de inmunoglobulinas.

En la Figura 21.9 puede verse la estructura de las diferentes clases de inmunoglobulinas.

Citoquinas

Las citoquinas constituyen un grupo grande de moléculas que participan en la señalización entre las células durante las respuestas inmunitarias. Por lo general son proteínas pequeñas solubles y, en algunos casos glucoproteínas, producidas por una célula que pueden afectar al comportamiento y las propiedades de otras células. Son producidas por diferentes tipos celulares, no sólo por las células inmunitarias, y por lo general regulan las fases efectoras de la respuesta inmunitaria tanto natural como específica. En la inmunidad natural, las citoquinas efectoras son producidas principalmente por los fagocitos mononucleares y por ello se les conoce como monoquinas. Las monoquinas pueden ser producidas directamente como respuesta a un estímulo microbiano, o bien en respuesta a los linfocitos T estimulados por antígenos, como parte de una respuesta específica.

También desempeñan un papel importante como coestimuladoras de la activación de linfocitos, proporcionando mecanismos de amplificación para las respuestas inmunitarias específicas. La mayoría de las citoquinas presentes durante una respuesta inmunitaria específica son producidas por los linfocitos T activados, y tales citoquinas han sido denominadas linfoquinas. En general, las citoquinas provenientes de los linfocitos T son las moléculas efectoras de la inmunidad mediada por células y son también responsables de la comunicación entre células de los sistemas inmunitario e inflamatorio. Los linfocitos T producen varias citoquinas que regulan la activación, el crecimiento y la diferenciación de diferentes poblaciones de linfocitos. Algunas otras funcionan como activadoras y reguladoras de células inflamatorias tales como los fagocitos mononucleares, los neutrófilos y los eosinófilos. Exis-

te también otro grupo de citoquinas producidas tanto por linfocitos como por fagocitos mononucleares llamadas de forma genérica **factores estimuladores de colonias** (**CSF**, *colony-stimulating factors*), las cuales estimulan el crecimiento y la diferenciación de los leucocitos inmaduros de la médula ósea.

A pesar de ser un grupo muy heterogéneo, las citoquinas comparten ciertas propiedades comunes. Son producidas durante las fases efectoras de la inmunidad natural o específica y pueden mediar y regular las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Son secretadas por diversos tipos celulares en acontecimientos breves y autolimitados, y pueden a su vez actuar sobre muchos tipos celulares diferentes.

La acción de numerosas citoquinas es redundante, ya que muchas de ellas comparten propiedades biológicas. Poseen la capacidad de influir tanto en la síntesis de otras citoquinas como en la acción de éstas. Al igual que otras hormonas polipeptídicas, las citoquinas inician su acción al unirse a receptores específicos presentes en la superficie de las células diana, y la expresión de muchos de estos receptores está regulada por señales específicas. En general, la mayoría de las respuestas celulares a las citoquinas ocurre en un periodo de horas y requiere la síntesis *de novo* de ARNm y de proteínas. Finalmente, para muchas células diana, las citoquinas actúan como reguladoras de la división celular, esto es, como factores de crecimiento.

Una forma de clasificar las citoquinas es en relación con sus funciones (Tabla 21.1).

Citoquinas que median la inmunidad natural

Son aquellas que protegen contra las infecciones virales y que inician las reacciones inflamatorias que protegen contra las bacterias.

Interferón (IFN) tipo I. Comprende dos grupos de proteínas serológicamente distintas; el primer grupo se denomina genéricamente IFN-α y está constituido por una familia de al menos 24 proteínas estructuralmente relacionadas y codificadas por genes separados, con un rango de peso molecular de 16 a 27 kD. Este interferón es conocido como el "interferón de leucocitos" y, aunque la fuente principal es el fagocito mononuclear, también es producido por los linfocitos B, las células NK y los monocitos. El segundo grupo serológico de interferón tipo I es conocido como "interferón de los fibroblastos" y está constituido por un gen único que codifica una glucoproteína de 20 kD denominada IFN-β. Además de los fibroblastos, el IFN-β también es producido por células epiteliales y macrófagos. La señal más potente que activa la secreción del interferón tipo I es una infección viral. El IFN-α y el IFN-β no comparten homología estructural y, sin embargo, ambos se unen al mismo receptor de superficie y parecen inducir respuestas celulares idénticas. Entre sus funciones principales se pueden citar la inhibición de la replicación viral y de la proliferación celular, un incremento en el potencial lítico de las células citolíticas naturales y la modulación de la expresión de las moléculas del CPH, funciones dirigidas a la eliminación de las infecciones virales.

Tabla 21.1 Relación entre citoquinas y sus funciones

Función	Citoquina
Mediadores de la inmunidad natural	IFN-α ó β (Tipo I), TNF-β, IL-1, IL-6, Quimioquinas (IL-8, MCP-1, MIP-1α y 1β)
Reguladores de la activación, el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos	IL-2, IL-4 y TGF-β
Activadores de las células inflamatorias	IFN-γ, LT, IL-10, IL-5, IL-12, MIF
Estimuladores del crecimiento y la diferenciación de leucocitos inmaduros	CSFs, IL-3, ligando para c-kit, SCF, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, IL-7, IL-9, IL-11

Factor de necrosis tumoral (TNF-α, *tumor necrosis factor*). Previamente llamado "caquectina", es sintetizado por diversos tipos celulares, como macrófagos, monocitos, queratinocitos, linfocitos T y B, células NK, neutrófilos, astrocitos y células endoteliales. Su presencia trae como consecuencia efectos muy diversos, dado que modula la expresión genética de factores de crecimiento, citoquinas, factores de transcripción, receptores celulares y proteínas de fase aguda; desempeña un papel importante en la defensa del huésped contra infecciones por bacterias gramnegativas, ya que el lipopolisacárido (LPS), componente activo de estas bacterias, es uno de los principales estímulos para la producción de esta citoquina. Es mediador tanto de la inmunidad natural como de la adquirida y, de hecho, constituye un eslabón entre las respuestas de inmunidad específica y de inflamación aguda. Inicialmente se produce como una glucoproteína de 25 kD y su localización es transmembrana, con el extremo carboxilo como dominio extracelular. Cuando se produce la forma soluble, se libera un fragmento de 17 kD y circula como un homotrímero de 51 kD. Hasta el momento, el receptor para TNF se ha encontrado en casi todos los tipos de células animales que han sido examinadas.

Cuando un individuo o un animal de experimentación se exponen al TNF de forma crónica, éste induce las alteraciones metabólicas características de la caquexia, estado que se distingue por la pérdida de células musculares y adipocitos. En los casos de sepsis masiva por bacterias gramnegativas, las concentraciones de TNF en el suero pueden alcanzar hasta 10^{-7} M, lo que induce el **síndrome de shock séptico por endotoxina**. Bajo estas condiciones, tanto los animales de experimentación como los pacientes fallecen a consecuencia de un colapso circulatorio y de coagulación intravascular diseminada.

Interleuquina 1 (IL-1). Aunque inicialmente fue descrita como factor activador de linfocitos (LAF), actualmente se sabe que su función principal es la de mediador durante la respuesta inflamatoria del huésped en la inmu-

nidad natural. Presenta dos formas moleculares, llamadas IL-1α e IL-1β, con alrededor de un 26% de homología. Ambas interaccionan con el mismo receptor (presente en diversos tipos celulares), cuyos efectos biológicos son esencialmente los mismos. La fuente principal de esta citoquina es el macrófago activado, aunque muchos otros tipos celulares, como las células endoteliales y epiteliales, también la producen. Cuando se produce localmente a bajas concentraciones, sus efectos son principalmente inmunorreguladores, ya que actúa junto con activadores policlonales para aumentar la proliferación de los linfocitos T CD4+ y el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B. De manera similar a como ocurre con el TNF, cuando la IL-1 se produce en grandes cantidades, entra a la circulación y actúa como una hormona endocrina, ya que comparte con el TNF la capacidad de producir fiebre, de inducir la síntesis de las proteínas de fase aguda y de iniciar el desgaste metabólico o caquexia. Se ha propuesto también que la IL-1 ejerce influencia sobre los sistemas nervioso y endocrino.

Interleuquina 6 (IL-6). Es una glucoproteína de 26 kD sintetizada por los macrófagos, las células endoteliales, los fibroblastos y otros tipos celulares en respuesta a la presencia de IL-1 y en menor grado a TNF. Los efectos principales de esta citoquina se ejercen sobre dos tipos celulares: los hepatocitos, en los cuales induce la síntesis de varias proteínas plasmáticas tales como el fibrinógeno y que, junto con los efectos inducidos por IL-1 y TNF, complementan y contribuyen a la respuesta de fase aguda; y los linfocitos B, en los cuales funciona como el principal factor de crecimiento para las células B activadas. Se ha propuesto también su participación como cofactor en la estimulación de linfocitos T y de timocitos.

Citoquinas que regulan la activación, el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos

Este tipo de citoquinas es producido principalmente por linfocitos T colaboradores (CD4+) activados por antígeno. Estos linfocitos T proporcionan ayuda tanto para la respuesta inmunitaria humoral como para la celular a través de la secreción de las citoquinas. Dentro de este grupo se consideran la interleuquina 2 (IL-2), la IL-4 y el factor de crecimiento transformante β (TGF-β, *transforming growth factor β*).

Interleuquina 2 (IL-2). Este factor de crecimiento tanto autocrino como paracrino fue originalmente descrito como "factor de crecimiento de linfocitos T" (TCGF, *T-cell growth factor*). Es la principal citoquina responsable de la progresión de los linfocitos T de la fase G1 a S del ciclo celular. Producida principalmente por los linfocitos CD4+ y en menor cantidad por los linfocitos CD8+, su síntesis es transitoria, y tiene un pico inicial a las 4 h posteriores a la activación; en ocasiones se presenta otro pico de síntesis alrededor de las 24 h después de la activación. Se considera que la cantidad de IL-2 producida es un elemento determinante de la magnitud de la respuesta inmunitaria. Si no se sintetizan cantidades suficientes de IL-2, la consecuencia puede ser la inducción de un estado de anergia de las células T hacia los antígenos. Otra función muy importante de esta citoquina es la activación de las células NK, que induce un aumento en su actividad citolítica, dando lugar a las células LAK o "células citolíticas activadas por linfoquina". La IL-2 también puede actuar sobre los linfocitos B, tanto como factor de crecimiento como mediante la estimulación de la síntesis de anticuerpos.

Interleuquina 4 (IL-4). Originalmente fue descrita como "factor estimulador de linfocitos B" a causa de las funciones que se le conocían. En la actualidad se sabe que actúa sobre varios tipos celulares y que constituye un factor de crecimiento y diferenciación para los linfocitos B, siendo esta citoquina la única capaz de inducir el cambio de isotipo hacia la producción de IgE. Puesto que la IgE constituye el mediador principal de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, es decir, de las alergias, se postula que la IL-4 pueda participar en este tipo de respuestas. Funciona también como un factor autocrino para una subpoblación de linfocitos T CD4+, ya que induce la diferenciación de éstos hacia células Th2, inhibiendo simultáneamente el desarrollo de las células Th1. Asimismo, actúa como factor de crecimiento para las células cebadas y de forma sinérgica con la IL-3 (véase más adelante) para estimular su proliferación. Finalmente, puede actuar como un factor activador de macrófagos, aunque sus efectos sobre éstos son menos potentes que los del IFN-γ. En algunos casos, la IL-4 antagoniza la activación de los macrófagos inducida por el IFN-γ e inhibe la producción de IL-1 y de TNF.

Factor de crecimiento transformante β. Su descripción original procede del campo de la biología de los tumores, donde se había descrito la producción por ciertos tumores de factores que permitían el crecimiento de células normales en agar suave, característica que sólo presentan las células malignas ("transformadas"). Se le dio el nombre de factor de crecimiento transformante y más adelante se encontró que una molécula, el TGF-α< era la responsable de esta actividad, pero que la supervivencia de las células en agar suave dependía de otro factor al que se denominó TGF-β. Este último es un dímero de aproximadamente 28 kD con dos subunidades idénticas o muy relacionadas (dependiendo de la fuente celular), que se secreta en forma inactiva y tiene que ser activado por proteasas. Tanto los linfocitos T activados por antígeno como los macrófagos estimulados con LPS secretan TGF-β biológicamente activo.

Sus efectos son altamente pleiotrópicos, e inhiben el crecimiento de numerosos tipos celulares y estimulan el crecimiento de otros, pudiendo inhibir o estimular a un mismo tipo celular dependiendo de condiciones del cultivo tales como el grado de confluencia. Puede inducir la síntesis de proteínas de matriz extracelular tales como el colágeno y de receptores celulares para estas proteínas de la matriz. *In vivo* se ha demostrado que es capaz de inducir el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, proceso conocido como angiogénesis.

Como citoquina, es capaz de antagonizar muchas respuestas de los linfocitos, tales como inhibir la proliferación de los linfocitos T inducida por mitógenos, inhibir la maduración de linfocitos T citotóxicos, inhibir la activación de macrófagos (inhibe la destrucción de parásitos intracelulares) y contrarrestar los efectos de citoquinas proinflamatorias en células efectoras no inmunitarias como los polimorfonucleares y las células endoteliales. A pesar de comportarse como un regulador negativo de la inmunidad, promueve la producción de IgA por los linfocitos B, por lo que podría tener una función importante en la generación de la respuesta inmunitaria de las mucosas.

Citoquinas que activan las células inflamatorias

Estas citoquinas derivan principalmente de los linfocitos T CD4+ y CD8+ activados por antígenos, y su función es la de activar a las células efectoras no específicas, por lo que resultan muy importantes durante la fase efectora de la inmunidad mediada por células

Interferón gama (IFN-γ). Llamado también interferón inmune o tipo II, es una glucoproteína homodimérica con subunidades entre 21 y 24 kD. Las diferencias en peso molecular se deben a los diferentes grados de glucosilación, pero todas las subunidades contienen un polipéptido de 18 kD. Este interferón es producido por linfocitos T CD4+ tanto vírgenes como activados por antígenos y que corresponden a la subpoblación Th1; también lo producen prácticamente todos los linfocitos T CD8+ y las células NK, por lo que participa en la inmunidad natural. Comparte algunas características con los interferones de tipo I, ya que al igual que éstos, inhibe la replicación viral y es antiproliferativo. Posee también importantes características que lo convierten en un inmunorregulador, dado que es un potente activador de los fagocitos mononucleares, al inducir directamente la síntesis de las enzimas responsables del **"estallido respiratorio"**, lo que permite al macrófago destruir a los microbios fagocitados. También incrementa la expresión de moléculas de clase I del CPH, además de inducir la expresión de moléculas de clase II en muchos tipos celulares. Se sabe también que puede actuar sobre los linfocitos T y B para promover su diferenciación, ya que en el caso de los linfocitos T favorece la diferenciación hacia la subpoblación Th1, y en el caso de los linfocitos B induce el cambio de inmunoglobulinas hacia IgG2 e IgG3 e inhibe el cambio hacia IgG1 e IgE. También puede activar neutrófilos, aunque es menos potente que el TNF o la linfotoxina (véase más adelante). Finalmente, se ha descrito como activador para las células endoteliales vasculares, induciendo la expresión de moléculas de adhesión, así como cambios morfológicos que promueven la adhesión y extravasación de los linfocitos T CD4+. El efecto neto de todas estas actividades es el promover la presencia de subpoblaciones de linfocitos Th1 y reacciones inflamatorias abundantes en macrófagos, e inhibir a la subpoblación Th2 y las reacciones ricas en eosinófilos.

Linfotoxina (LT). Es una glucoproteína de 21 a 24 kD con aproximadamente un 30% de homología con el TNF; compite con éste por la unión al receptor. También se le denomina TNFβ. En los seres humanos, ambos genes se encuentran en empalizada en el cromosoma 6. Es producida exclusivamente por linfocitos T activados junto con el IFN-γ. Difiere del TNFα en que presenta uno o dos oligosacáridos y se sintetiza como una verdadera proteína secretora sin región transmembrana. Sin embargo, la mayoría de los estudios ha encontrado muy pocas diferencias en la actividad biológica de ambas moléculas. Debido a que la LT se sintetiza en baja concentración y no se detecta en la circulación, se ha propuesto que actúa localmente como factor paracrino y por lo tanto no es un mediador de lesión sistémica. Al igual que el TNF, la LT es un potente activador de neutrófilos, de mayor potencia que el IFN-γ; es también un potente activador de las células endoteliales vasculares, ya que incrementa la adhesión de los leucocitos, la producción de citoquinas y provoca cambios morfológicos que facilitan la extravasación de los mismos. La mayoría de los efectos causados por LT aumenta cuando está presente el IFN-γ, que incrementa también los efectos del TNF.

Interleuquina 10 (IL-10). Es una proteína de 18 kD producida principalmente por los linfocitos T CD4+ de la subpoblación Th2; también es sintetizada por algunos linfocitos B activados, macrófagos activados y por algunas células no linfocíticas tales como los queratinocitos. Es miembro de una familia de citoquinas de 4 α-hélices y actúa como homodímero. Sus funciones principales son la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-1 IL-12 y quimioquinas) por parte de los macrófagos y de las funciones accesorias de los macrófagos durante la activación de linfocitos T. Este último efecto se debe a una disminución en la expresión de moléculas de clase II y de otras moléculas coestimuladoras. El resultado final es la inhibición de la inmunidad mediada por células. Además, tiene acción estimuladora sobre los linfocitos B, posiblemente induciendo el cambio hacia la síntesis de IgG4 en seres humanos (IgG1 en ratones).

Interleuquina 5 (IL-5). Pertenece a la misma familia de 4 α-hélices que la IL-10, y es un homodímero de 40 kD producido por los linfocitos Th2 y por células cebadas activadas. Su acción principal es estimular el crecimiento y la diferenciación de los eosinófilos, además de activar eosinófilos maduros, de manera que éstos sean capaces de destruir helmintos. Sus actividades son complementadas por las actividades de la IL-4 e IL-10; todo ello contribuye a la producción de reacciones alérgicas mediadas por linfocitos Th2. La IL-5 también actúa como coestimulador para el crecimiento de linfocitos B activados por antígeno y funciona de forma sinérgica con IL-2 e IL-4 promoviendo el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B; en el caso de linfocitos B maduros, estimula la producción de inmunoglobulinas, principalmente la IgA.

Interleuquina 12 (IL-12). Es un heterodímero de 70 kD que consta de dos cadenas polipeptídicas unidas de forma covalente, una de 35 kD (p35) y la otra de 40 kD

(p40). La subunidad p35 es producida por muchos tipos celulares, incluidos los linfocitos T y B, las células NK y los monocitos. Por su parte, la subunidad p40 es producida por monocitos activados y linfocitos B, por lo que estos dos tipos celulares son la fuente principal de la citoquina completa. Esta citoquina es la única dentro de las reguladoras de la respuesta inflamatoria que no es producida de forma completa por los linfocitos T y, debido a su acción sobre las células NK, se la considera una citoquina importante en la inmunidad natural. Por otra parte, también es un componente importante de la respuesta inmunitaria mediada por células, debido a sus efectos sobre las células NK y los linfocitos T. De hecho, IL-12 es hasta la fecha el estimulador descrito más potente para las células NK, ya que induce la producción de IFN-γ y aumenta la actividad citolítica de dichas células, para las cuales es también un factor de crecimiento. Es capaz de actuar de forma sinérgica con IL-2. Otra función muy importante de la IL-12 es la de estimular la diferenciación de los linfocitos T vírgenes hacia Th1. También se sabe que promueve la diferenciación de los linfocitos T CD8+ hacia células maduras citotóxicas.

En resumen, esta citoquina es un modulador importante de la fase efectora de la inmunidad celular, ya que actúa sobre las células efectoras, activando directamente a algunas y regulando el desarrollo de otras.

Factor inhibidor de la migración (MIF, *migration inhibition factor*)

Descubierto hace casi 40 años durante estudios de hipersensibilidad de tipo tardío, el MIF fue una de las primeras citoquinas en ser identificada. Sin embargo, sus actividades biológicas no estaban muy claras. A partir de 1991 se redescubrió que el MIF es una molécula liberada, de forma similar a una hormona, por células de la glándula pituitaria como resultado de la exposición al LPS. Esta observación indicaba que el MIF podía ser un mediador que uniera los sistemas inmunitario y endocrino. En el genoma del ser humano sólo hay un gen para el MIF, localizado en el cromosoma 22. En el ratón se han identificado hasta nueve pseudogenes para el MIF. Dos polimorfismos del gen *MIF* en el ser humano se han asociado con enfermedades. Uno de ellos consiste en una mutación puntual (transición de G a C en la posición –173) en el extremo 5′, el cual se asocia con la artritis juvenil sistémica. El otro polimorfismo es una repetición del tetranucleótido CATT en la posición –794, el cual se correlaciona con la gravedad de la artritis reumatoide.

Tanto en seres humanos como en ratas y ratones sólo se ha detectado un transcrito de ARNm de 0.8 kb, que codifica una proteína no glucosilada de 114 aminoácidos con un peso molecular de 12.5 kD. Todos los MIF en mamíferos presentan una homología de alrededor del 90%. Se le conoce también como factor inhibidor de la glucosilación (GIF, *glycosylation inhibition factor*), y se ha descrito que suprime la síntesis de la IgE y posee también actividad supresora antígeno-específica. Hasta el momento no ha sido posible asignar el MIF a ninguna de las superfamilias de citoquinas. Los estudios cristalográficos sugieren que el MIF es un homotrímero.

Inicialmente se pensaba que las células T eran la fuente celular principal de MIF en el sistema inmunitario. Sin embargo, se ha descrito que los monocitos, los macrófagos, las células dendríticas sanguíneas, las células B, los neutrófilos, los eosinófilos, las células cebadas y los basófilos también expresan MIF. El MIF se expresa de forma constitutiva y se almacena de forma intracelular, por lo que no requiere síntesis *de novo* para ser secretado. El MIF presenta una distribución tisular amplia y es expresado por células y tejidos tales como el pulmón, la cubierta epitelial de la piel y de los tractos gastrointestinal y genitourinario. Tejidos del sistema endocrino también presentan un alto nivel de expresión de MIF, especialmente los órganos que están involucrados en las respuestas al estrés (hipotálamo, hipófisis y glándulas suprarrenales).

Citoquinas que estimulan la hematopoyesis

Muchas de las citoquinas generadas durante la respuesta inmunitaria tanto natural como específica ejercen efectos estimuladores muy potentes sobre el crecimiento y la diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. Todos los leucocitos maduros surgen como consecuencia de la expansión progresiva y la diferenciación irreversible de las células troncales, por lo que las citoquinas responsables de estimular las funciones mencionadas han sido clasificadas de forma genérica como **factores estimuladores de colonias (CSF)**, debido a que sus funciones se han establecido en ensayos *in vitro* de cultivos de médula ósea, en los que se aprecia el desarrollo de colonias de células, que maduran durante el cultivo adquiriendo las características de linajes celulares específicos (granulocitos, fagocitos mononucleares, etc.). Dependiendo del estado de maduración de las células de la médula ósea, diferentes CSF promueven el desarrollo de linajes diferentes.

Algunas de las acciones de los CSF se ven afectadas por otras citoquinas. El TNF, la LT, el IFN-γ y el TGF-β inhiben el crecimiento de las células progenitoras de la médula ósea. Por el contrario, la IL-1 y la IL-6 aumentan la respuesta hacia los CSF.

Ligando para c-Kit. Las células pluripotenciales expresan un receptor de membrana con actividad de tirosina quinasa, el cual corresponde al producto proteico del oncogén celular *c-kit*. La citoquina que interacciona con este receptor ha sido denominado ligando de c-kit y se le conoce también como **factor de células troncales** o **factor de células madre** (**SCF**, *stem cell factor*). Esta citoquina es producida por las células del estroma de la médula ósea, como los adipocitos, los fibroblastos y las células endoteliales. Se presenta en dos formas: una proteína transmembrana de 27 kD y una forma secretada de 24 kD. Estos dos productos son el resultado de un procesamiento diferencial alternativo del mismo gen. La ausencia

de ambas formas del ligando de c-kit por eliminación completa del gen por técnicas de ingeniería genética resulta letal. Aunque no ha sido posible purificar esta citoquina, se sabe por experimentos *in vitro* que es necesaria para que las células madre respondan a otros CSF, pero que *per se* no causa la formación de colonias.

Interleuquina 3 (IL-3). También conocida como factor estimulador de multicolonias, es un producto de 20 a 26 kD de los linfocitos T CD4+ (tanto Th1 como Th2) que actúa sobre la mayoría de los progenitores más inmaduros de la médula y promueve la expansión de células que se diferencian hacia todos los tipos celulares maduros conocidos. Es miembro de la familia de citoquinas de 4 α-hélices. La IL-3 también promueve el crecimiento y el desarrollo de las células cebadas de la médula ósea, acción que es potenciada por la IL-4.

Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Es una glucoproteína de 22 kD producida por los linfocitos T y los fagocitos mononucleares activados, las células endoteliales vasculares y los fibroblastos. El GM-CSF en el ratón actúa principalmente sobre progenitores de la médula ósea ya comprometidos hacia el desarrollo de leucocitos, y por ello se supone que actúa sobre una población más diferenciada que aquélla sobre la que actúa IL-3. Sin embargo, en sistemas humanos, el GM-CSF también promueve el crecimiento de células no comprometidas, reemplazando a la IL-3. Se ha determinado que esta citoquina también es capaz de activar macrófagos, aunque es menos potente que el IFN-γ. Como no se detecta en la circulación, se supone que actúa localmente en los sitios donde se produce, por lo que en los tejidos periféricos, el GM-CSF producido por los linfocitos T y los macrófagos funcionará principalmente en la activación de leucocitos maduros en los sitios de respuesta inmunitaria inflamatoria, mientras que los efectos hematopoyéticos serán mediados por el GM-CSF producido por los linfocitos T, las células endoteliales o los fibroblastos del estroma en la médula ósea. A esta citoquina se le ha dado aplicación clínica para estimular la médula ósea de pacientes con defectos hematopoyéticos, que se han sometido a quimioterapias tóxicas o a transplante de médula.

Factor estimulador de colonias de monocitos y macrófagos (M-CSF). Esta citoquina es producida por los macrófagos, las células endoteliales y los fibroblastos. La forma secretada es de aproximadamente 40 kD y forma un dímero estable. El M-CSF actúa primariamente sobre los progenitores ya comprometidos hacia monocitos, una diana más madura que la del GM-CSF. El M-CSF no circula, y su efecto posiblemente derive de la producción local dentro de la cavidad de la médula.

Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). Es sintetizado por las mismas células que producen el GM-CSF. Tiene un peso molecular de 19 kD y forma un dímero. También pertenece a la familia de las citoquinas con 4 α-hélices. Incrementa la producción de neutrófilos y acelera la maduración y la diferenciación de los precursores de neutrófilos; además, aumenta la activación fisiológica de los neutrófilos maduros.

Interleuquina 7 (IL-7). Conocida también como **linfopoyetina**, es secretada por células del estroma de la médula ósea, y actúa sobre progenitores comprometidos hacia el linaje de linfocitos B que aparecen muy temprano durante el proceso de maduración. Estudios recientes *in vitro* proponen que la IL-7 también estimula en el timo el crecimiento y la maduración de los linfocitos CD4- y CD8- inmaduros, aunque en este órgano no se conoce su fuente.

Otras citoquinas estimuladoras de colonias. Interleuquina 9 (IL-9). Proteína de 30 a 40 kD que promueve el crecimiento de algunas líneas de linfocitos T y de progenitores de células cebadas derivados de la médula ósea. Actúa de forma sinérgica con la eritropoyetina para promover la eritropoyesis.

Interleuquina 11 (IL-11). Su fuente principal son las células del estroma de la médula ósea. Actúa de forma sinérgica con la IL-3 para estimular el crecimiento y la diferenciación de los megacariocitos y con IL-3 y 4 para acelerar la proliferación y la diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas; también estimula la producción de proteínas de fase aguda. Podrá tener potencial terapéutico para pacientes con deficiencia de plaquetas.

Citoquinas adicionales

Interleuquina 13 (IL-13). Producida por los linfocitos T, estimula el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B; induce también la síntesis de IgE e inhibe la síntesis de citoquinas proinflamatorias por monocitos y macrófagos.

Interleuquina 14 (IL-14) (BCGF). Inicialmente fue descrita como factor de crecimiento de los linfocitos B (BCGF, *B cell growth factor*). Esta citoquina es producida por los linfocitos T, favorece la proliferación de los linfocitos B activados e inhibe la secreción de las inmunoglobulinas por los linfocitos B activados por mitógenos.

Interleuquina 15 (IL-15). Su nombre original era interleuquina T. Esta citoquina es producida por diferentes tipos celulares, como los monocitos, los linfocitos T y las células del estroma de la médula ósea. Estimula la proliferación de los linfocitos T e induce el desarrollo de las células LAK, ya que su actividad biológica es muy similar a la de la IL-2.

Interleuquina 16 (IL-16). Producida inicialmente como un precursor de 69 kD, la forma activa secretada es de 56 kD y está formada por cuatro subunidades de 17 a 20 kD. Es quimioatrayente (a pesar de no ser una quimioquina) para linfocitos, eosinófilos, células cebadas y células del epitelio pulmonar. Participa de forma importante en la iniciación y el mantenimiento de la respuesta inflamatoria. Durante mucho tiempo se le ha considerado como ligando para CD4; sin embargo, recientemente se encontró que las células de ratones carentes de CD4 responden a IL-16.

Interleuquina 17 (IL-17). Glucoproteína de 55 aminoácidos que es producida por las células CD4+ activadas. La IL-17R presenta una distribución ubicua que

contrasta con la expresión de la IL-17, que se restringe a las células T (Th1/Th0, pero no Th2). Promueve la maduración fenotípica y funcional de los progenitores de las CD. Se sabe que ejerce una función proinflamatoria en afecciones articulares.

Interleuquina 18 (IL-18). Estimula a las células Th1 para la producción de IFN-γ y es producida por los macrófagos activados y por las células de Kupffer. Actúa de forma sinérgica con la IL-12 sobre los linfocitos T, los linfocitos B y las células NK para la producción de INF-γ. En las células NK aumenta su actividad activando al receptor, el cual se expresa de forma constitutiva. También aumenta la actividad citotóxica dependiente del ligando FAS.

Interleuquina 19 (IL-19). Péptido sintético en proceso de patente.

Interleuquina 20 (IL-20). Homóloga de la IL-10. Ambas interleuquinas pertenecen al grupo de citoquinas de la familia de la IL-10. La sobreexpresión de la IL-20 en ratones transgénicos causa letalidad neonatal con anomalías cutáneas, entre las que se incluye una diferenciación epidérmica aberrante. Esta citoquina se une a su receptor en queratinocitos presentes en la epidermis. Se propone que esta citoquina participa en procesos inflamatorios de la piel, lo que conduce a una desregulación de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos.

Interleuquina 21 (IL-21). La caracterización biológica inicial sugiere que la IL-21 puede participar en el desarrollo hematopoyético y en la diferenciación de las células NK junto con la IL-15, así como también en la activación y la proliferación de células B coestimuladas a través de CD40.

Interleuquina 22 (IL-22) (TIF, *T cell-derived inducible factor*). Estructuralmente relacionada con la IL-10, esta interleuquina induce proteínas de fase aguda tanto *in vivo* como *in vitro*, lo que sugiere que esta citoquina contribuye a la regulación de la respuesta inflamatoria. La IL-22 humana recombinante es una proteína de 16.8 kD que consta de 147 residuos de aminoácidos.

Interleuquina 23 (IL-23). Heterodímero formado por las subunidades p40 (componente de la IL-12) y p19 (identificado como miembro de la familia de la IL-6 por análisis de secuencias). La subunidad p19 guarda una estrecha relación con la subunidad p35, la otra subunidad de la IL-12. Las subunidades p40 y p19 forman un heterodímero unido por puentes disulfuro. Esta citoquina induce la activación de STAT4, un factor de transcripción involucrado en la regulación de la expresión de genes de citoquinas, como resultado de su inducción por productos bacterianos reconocidos por el TLR2. La IL-23 (p19 + p40) es producida por macrófagos, mientras que las células dendríticas y los linfocitos T (Th1>Th2) y las células endoteliales producen la subunidad p19. Ejerce su acción sobre los linfocitos T de memoria.

Interleuquina 24 (IL-24) (MOB-5/MDA7). Marcador cancerígeno y blanco para fármacos contra el cáncer. Se identificó y caracterizó como una proteína secretada modificada que, junto con su receptor, confiere a la célula cancerosa la capacidad de sustentar su propio crecimiento. Altamente específica para tumores, se ha considerado su utilidad con fines de diagnóstico temprano por procedimientos no invasivos. Se considera que tiene potencial para diseñar tratamientos contra el cáncer, como marcador para el estudio de agentes contra el cáncer y para el control del tratamiento.

Interleuquina 25 (IL-25). Identificada por análisis de las bases de datos, presenta homología con la IL-17. Se sabe que promueve los trastornos asociados a Th2 y favorece el aumento de las concentraciones de IgG1 e IgE séricas, así como también un aumento de la producción de eosinófilos. Induce la producción de citoquinas del tipo Th2, por lo que se le propone como diana para el tratamiento de alergias y asma.

Interleuquina 27 (IL-27). Citoquina heterodimérica nueva producida por CPA. Utiliza al receptor de citoquinas (TCCR)/WSX-1) presente en células T CD4+ vírgenes y en células NK. La deficiencia del receptor TCCR/WSX-1 da como resultado la inducción de hipersensibilidad de tipo tardío (Th1) a través de un mecanismo no descrito. La estimulación con IL-27 de células T colaboradoras de ratón induce la expresión del factor de transcripción T-bet y de su blanco corriente abajo IL-12R beta2, de forma independiente al IFN-γ. Además, suprime la expresión basal de GATA-3, el factor de transcripción crítico para Th que inhibe el desarrollo de Th1 por la regulación negativa de STAT4. Aunque la IL-27 por sí misma no es capaz de estimular la producción de IFN-γ, sí juega un papel muy importante en las etapas iniciales de la señalización hacia Th1, contribuyendo de forma paracrina al control de la respuesta hacia IL-12.

Interleuquinas 28A, 28B y 29 (IL-28A, IL-28B, IL-29). Identificadas a partir del análisis de las bases de datos, estas interleuquinas guardan una relación lejana con la familia de los interferones de tipo I (IFN-α) y con la familia de la IL-10. Al igual que los interferones, estas citoquinas se inducen por infección viral y muestran actividad antiviral. Se les propone una función alternativa al interferón tipo I para proporcionar inmunidad a infecciones virales.

Interleuquina 30 (IL-30). Es el nuevo nombre para p28, una subunidad de la IL-27.

Quimioquinas

La familia de las quimioquinas está constituida por moléculas pequeñas (8-11 kD) que son secretadas y que regulan el transporte de los leucocitos mediante la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales, la iniciación de la migración transendotelial y la invasión del tejido. Las quimioquinas poseen motivos de cisteínas muy específicos dentro de su secuencia de aminoácidos. Comparten la habilidad de estimular el movimiento de los leucocitos (**quimioquinesis**) y de dirigir el movimiento (**quimiotaxis**). Estas quimioquinas actúan predominantemente sobre los neutrófilos como mediadores de la inflamación aguda; la molécula de este grupo mejor estudiada es la **interleuquina 8 (IL-8),** un factor activador y qui-

miotáctico para los neutrófilos y, en menor grado, para los eosinófilos, los basófilos y los linfocitos. El segundo grupo de quimioquinas es producido principalmente por linfocitos T activados por antígeno y actúa sobre poblaciones inflamatorias mononucleares. Por ejemplo, la quimioquina RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*, regulada en la activación, expresada y secretada por células T normales) actúa sobre los linfocitos T CD4+ de memoria y sobre los monocitos. Otro miembro de la familia cys-cys, llamado **proteína quimiotáctica para monocitos** (MCP-1, *monocyte chemotactic protein-1*), parece ser específica para los fagocitos mononucleares. La inyección en los tejidos de IL-8 o de MCP-1 en animales de experimentación produce reacciones inflamatorias, y se cree que la activación de los neutrófilos inducida por TNF e IL-1 se debe en gran medida a la secreción de IL-8 y de proteínas relacionadas que son estimuladas por TNF y por IL-1, por lo que la IL-8 se considera como uno de las principales mediadores secundarios de la inflamación. Otras proteínas que pertenecen a esta familia y cuya característica principal es el actuar como quimioatrayentes son la **linfotactina** (quimiotáctica para linfocitos T) y las **proteínas inflamatorias de macrófagos** (MIP-1α y 1β, *macrophage inflammatory proteins*). Las quimioquinas de ambas familias se unen a proteoglucanos de heparán sulfato presente en la superficie de las células endoteliales, por lo que pueden actuar principalmente para estimular la quimioquinesis de leucocitos que se unen al endotelio activado por citoquinas a través de las moléculas de adhesión inducidas durante la activación.

Los receptores para las quimioquinas son de tipo serpentina acoplados a proteínas G. En función de la clase de quimioquinas que se unen a estos receptores se les ha denominado CXCR1, 2, 3, 4, y 5 (se unen a quimioquinas CXC). Se habla entonces de receptores específicos cuando éstos se unen sólo a una quimioquina, y de receptores compartidos cuando se unen a varias quimiocinas. Además, las quimioquinas se han clasificado como constitutivas, que son aquellas involucradas en el tráfico basal y en la migración preferente (*homing*) de leucocitos, y como inducibles, que son aquellas que participan en los procesos inflamatorios.

Los datos acumulados sugieren que las quimioquinas, junto con las moléculas de adhesión, tienen funciones importantes durante las respuestas inflamatorias para el reclutamiento temporal de subpoblaciones específicas de leucocitos hacia el sitio de lesión tisular. Sin embargo, las quimioquinas y sus receptores también son importantes en la maduración de las células dendríticas, en la diferenciación de las células B y T, en las respuestas dependientes de Th1 y Th2, en las infecciones, la angiogénesis, el crecimiento de tumores y las metástasis.

BIBLIOGRAFÍA

Abbas AK *et al*. *Cellular and Molecular Immunology,* 4ª ed. Philadelphia, Saunders, 2000.

Akira S. Mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2003;15:5.

Alberts B *et al*. The immune system. En: *Molecular Biology of the Cell*. Nueva York, Garland Publishing, 1994

Barrett JR. Chemokines. *Blood* 1997; 90:909.

Berek C, Ziegner M. The maduration of the immune response. *Immunol Today* 1993; 14:400.

Brewer J W *et al*. IgM hexamers? *Immunol Today* 1994; 15:165.

Cerwenka A, Lanier LL. Natural killer cells, viruses and cancer. *Nat Rev Immunol* 2001; 1:41.

Figdor CG *et al*. C-Type lectin receptors on dendritic cells and Langerhans cells. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:77.

Garside P, Mowat A Mc. Polarization of Th-cell responses: a phylogenetic consequence of nonspecific immune defense? *Immunol Today* 1995; 16:220.

Janeway ChA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology. The immune system in health and disease*, 5.ª ed. New York and London, Garland Publishing, 2001.

Lilies W C, Van Boris W C. Review: Nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflamation and the host immune response. *J Infect Dis* 1995; 172:1573.

Medzhitov R. Toll-like receptors and immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1:135.

Moreno Rodríguez J. Molecular organization and function of the complement system. *Ann Rev Biochem* 1988; 57:321.

Moreno Rodríguez J. *Respuesta Inmune y Mecanismos de Autoinmunidad* , 1ª ed. México D.F., Editorial Limusa, 1996.

Murakami M, Tasuku, H. Involvement of B-1 cells in mucosal immunity and autoimmunity. *Immunol Today* 1995; 16:534.

Papiernick M. Órganos Linfoides. En: Jean Francois Bach. *Inmunología,* 1ª ed. México D.F., Editorial Limusa, 1984; 23-44.

Reyburn H *et al*. Human NK cells: their ligands, receptors and functions. *Immunol Rev* 1997; 155:119.

Roitt I *et alImmunology*, 4ª ed. Mosby, 1996

Rossi D, Zlotnik A. The Biology of Chemokines and their Receptors. *Ann Rev Immunol* 2000; 18:217.

Shevach EM. CD4+CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:389.

Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:151.

Steinman R M *et al*. Dendritic cells in the T cell areas of lymphoid organs. *Immunol Rev* 1997; 156:25.

Trinchieri G. Interleukin-12: A proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific immunity. *Ann Rev Immunol* 1995; 13:251.

Vicari AP, Zlotnik A. Mouse NK1.1+ T cells: a new family of T cells. *Immunol Today* 1996; 17:71.

Liles W C, van Voorhis W. Nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflammation and the host immune response. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 172:1573-1580.

http://www.copewithcytokines.de/

Capítulo 22

Bases funcionales de la respuesta inmunitaria

Mónica de la Fuente del Rey

- Introducción
- La primera línea de defensa del huésped. inmunidad innata
- Activación de las células citolíticas o citotóxicas naturales
- Respuestas de la inmunidad adaptativa celular y humoral
- Reconocimiento, activación y respuesta efectora de los linfocitos T. inmunidad celular
- Reconocimiento, activación y respuesta efectora de los linfocitos B
- Control de la respuesta inmunitaria
- Filogenia y ontogenia del sistema inmunitario
- Cambios con el envejecimiento en el sistema inmunitario
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Una vez conocidos los componentes celulares y moleculares del sistema inmunitario, vamos a analizar cómo los mismos son capaces de actuar mediante una serie de mecanismos que se denominan "respuesta inmunitaria" y que nos permiten defendernos de todo tipo de agentes extraños que nos invaden o de las células que se nos transforman en cancerosas. Los microorganismos con los que nos encontramos continuamente son detectados y destruidos en minutos u horas por mecanismos de defensa que no requieren periodos largos de inducción, al no depender de la expansión clonal de linfocitos antígeno-específicos. Son los mecanismos de la inmunidad innata. En esta respuesta, que es inmediata, ya que dura de 0 a 4 horas, hay un reconocimiento y eliminación de lo extraño por sistemas efectores (células y moléculas) preformados y no específicos que llevan a la desaparición del agente infeccioso. Estos mecanismos de respuesta innata son seguidos por respuestas tempranas inducidas (de 4 a 96 horas), en la que hay un reclutamiento de células efectoras y un reconocimiento y activación de las mismas, tras lo cual se lleva a cabo la eliminación del agente infeccioso, pero no proporcionan inmunidad de protección duradera. Si el organismo infeccioso consigue romper estas líneas tempranas de defensa, se desencadena una respuesta inmunitaria adaptativa, que es tardía, ya que aparece después de 96 horas de iniciarse la infección. En ésta se transporta el antígeno a los órganos linfoides, hay un reconocimiento del mismo por los linfocitos y se produce la expansión clonal mediante proliferación (la mayor parte de los linfocitos T y B, presentes en el organismo en un momento concreto, se encuentran funcionalmente en reposo, es decir, están en la fase G_0 del ciclo celular; la exposición a un antígeno hace que determinados clonos se activen y avancen por el ciclo celular). También tiene lugar un proceso de diferenciación a células efectoras antígeno-específicas que permiten la eliminación de los agentes patógenos (es lo que se conoce como respuesta primaria), así como generación de células de memoria, preparadas para enfrentarse a sucesivas infecciones de ese mismo microorganismo (respuesta secundaria). Las estrategias celulares seguidas en ese proceso por los linfocitos T (que median lo que se denomina respuesta inmunitaria celular) y los linfocitos B (que realizan la respuesta inmunitaria denominada humoral, en la que también se requiere la participación de factores producidos por los linfocitos T) tienen unos aspectos comunes y otros diferentes.

Los dos grandes tipos de inmunidad, la innata y la adaptativa, no operan independientemente, sino que están interrelacionadas entre sí mediante múltiples conexiones, llegando a constituir un todo integrado para luchar frente a los agentes extraños. Así, la inmunidad innata estimula a la inmunidad adaptativa, y ésta utiliza los mecanismos efectores de la primera para eliminar a los microorganismos. Ambas respuestas pueden dividirse en tres fases: 1) el reconocimiento de lo extraño; 2) la activación (y regulación de dicha activación); y 3) la fase efectora para la eliminación de lo extraño, del antígeno.

LA PRIMERA LÍNEA DE DEFENSA DEL HUÉSPED. INMUNIDAD INNATA

La inmunidad innata o no adaptativa representa el primer sistema defensivo del organismo y tiene una especial relevancia a la hora de proteger al mismo frente a infecciones y cáncer. Gracias a esa inmunidad, a pesar de estar expuestos continuamente a los agentes infecciosos, las enfermedades que éstos causan son escasas.

La inmunidad innata cumple tres importantes misiones: 1. Es la respuesta inicial a los microorganismos que impide la infección del huésped y, en muchos casos, es capaz de eliminarlos, utilizando para ello una gran variedad de mecanismos efectores. 2. Tales mecanismos efectores se utilizan a menudo para eliminar agentes patógenos, incluso en las respuestas de la inmunidad adaptativa. Así, en la inmunidad celular, los linfocitos T específicos del antígeno producen citoquinas que activan a los fagocitos, y en la inmunidad humoral, los linfocitos B producen anticuerpos que, utilizando a los fagocitos y al sistema del complemento, destruyen los microorganismos. 3. La inmunidad innata estimula a la adaptativa, influyendo en la misma para determinar el tipo de respuesta (p. ej., celular frente a humoral) y optimizarla. De este modo, la inmunidad innata elimina la infección o, si fracasa, la contiene hasta que los agentes patógenos puedan ser reconocidos por el sistema inmunitario adaptativo (Fig. 22.1).

En esta inmunidad innata, aunque se denomina también inespecífica, hay una especificidad singular por los productos de los microorganismos, distinta de la que presenta la inmunidad adaptativa. Así, los componentes de la inmunidad innata reconocen estructuras que son características de los patógenos microbianos, compartidas por distintos tipos de los mismos, y que no se encuentran en las células de los mamíferos; es el caso, entre otros, de los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos. Esto ya les permite diferenciar lo propio de lo extraño. Además, los productos microbianos reconocidos por el sistema inmunitario innato son a menudo esenciales para la supervivencia de los microorganismos, por lo que no pueden prescindir de esos productos a la hora de evitar al sistema inmunitario. Por otra parte, los receptores del sistema inmunitario innato están codificados en la línea germinal, mientras que los linfocitos utilizan recombinaciones génicas somáticas para generar sus receptores. Por ello, el repertorio de especificidades en la inmunidad innata es más limitado, pero no es clonal, lo que hace que tengamos un mayor número de células capaces de reconocer cualquier agente extraño.

En la inmunidad innata el primer elemento lo constituyen **las barreras de las superficies epiteliales** externas e internas: la piel y las mucosas (fundamentalmente la del tracto respiratorio y la del digestivo), así como productos de tales epitelios (una serie de péptidos dotados de función antibiótica natural, como las criptocidinas del intestino, así

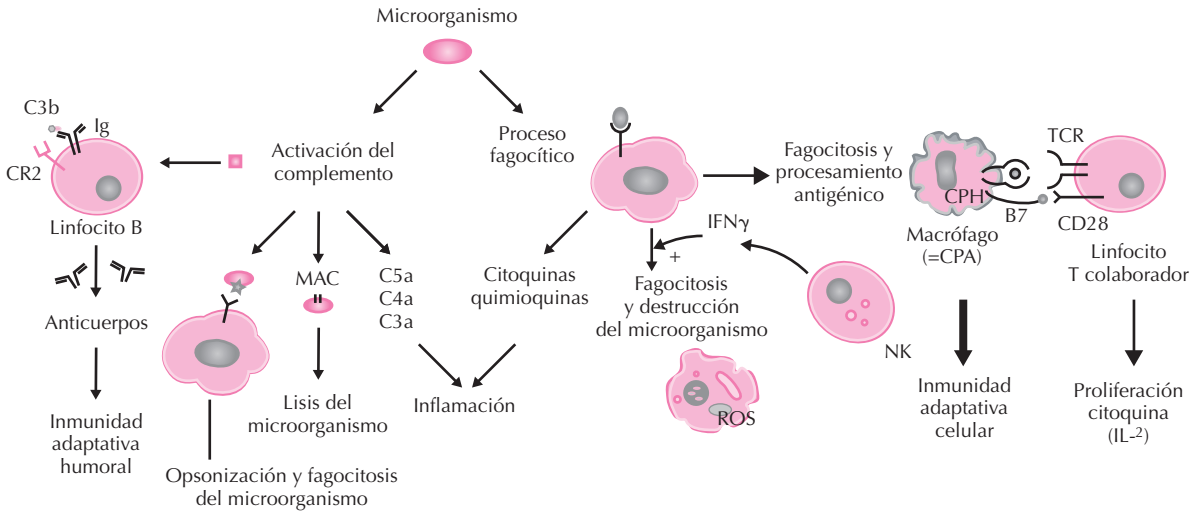


Figura 22.1. Esquema básico de la respuesta inmunitaria innata frente a microorganismos y su relación con la respuesta adaptativa celular y humoral.

como diversas citoquinas, como la IL-1 entre otras). Todo esto, junto con una serie de otros agentes, como la lisozima de la saliva, las lágrimas y las secreciones nasales (que tienen capacidad para romper uniones de moléculas de las paredes bacterianas, lo que puede inducir su lisis), suponen una primera e importante barrera defensiva que actúa a nivel mecánico, químico y microbiológico (la flora normal de esas localizaciones puede competir por los nutrientes, por la unión al epitelio y produciendo sustancias antimicrobianas).

Si los agentes patógenos superan las barreras epiteliales y penetran en los tejidos, empiezan a actuar los **componentes celulares y humorales de la respuesta innata**. Entre los primeros hay que destacar a los fagocitos (los polimorfonucleares neutrófilos y los fagocitos mononucleares, fundamentalmente los macrófagos) que se activan de forma inmediata siempre que cualquier sustancia extraña entra en el organismo, como sucede en el caso de una herida, y las células citotóxicas naturales (NK, *natural killer*). Como componentes humorales tenemos toda una serie de proteínas plasmáticas, entre las que se destaca el sistema del complemento y una amplia gama de citoquinas producidas por fagocitos (fundamentalmente por los macrófagos) y por las células NK.

Cuando los microorganismos empiezan a replicarse en los tejidos del huésped, los fagocitos comienzan a actuar iniciando una serie de etapas que constituye lo que se denomina el **proceso fagocítico**. Los fagocitos se adhieren a las superficies tisulares mediante moléculas de adhesión (véase el apartado correspondiente a estas moléculas más adelante). Se mueven y son atraídos al foco infeccioso por toda una serie de mediadores químicos que se producen o están en el mismo (p. ej., péptidos formilados de las membranas bacterianas, componentes del sistema del complemento), por lo que esa movilidad, que sigue un gradiente químico, se denomina quimiotaxis. Una vez en el foco infeccioso, los fagocitos reconocen a los agentes patógenos mediante una serie de receptores de superficie (los receptores de manosa de los macrófagos, los receptores *scavenger*, el CD14 que se une a LPS bacterianos, receptores del complemento, el receptor de glucano, el CD11b/CD18 o CR3). Tras su unión a los agentes extraños, los fagocitan, internalizándolos en un fagosoma que se une posteriormente a gránulos y lisosomas de los fagocitos, los cuales vierten su contenido de enzimas y péptidos que permiten destruir el patógeno. En este proceso de digestión de los microorganismos interviene una serie de mecanismos: a) la acidificación del medio; b) enzimas que destruyen la pared microbiana; c) competidores como la lactoferrina que une el hierro que requieren las bacterias; d) péptidos antimicrobianos; e) especies reactivas de nitrógeno, como el óxido nítrico (NO); y f) especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*), posiblemente el mecanismo más eficaz. Esta generación de ROS se realiza en lo que se denomina "estallido respiratorio", proceso en el que los fagocitos activan una enzima de membrana denominada NADPH oxidasa que cataliza la transformación del oxígeno en el primer radical libre que se produce en este proceso, el anión superóxido ($O_2^{\bullet}$). Este anión se puede transformar en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) por acción de la enzima superóxido dismutasa (SOD) y posteriormente el H_2O_2 puede seguir dos vías: bien genera el radical hidroxilo ($OH^{\bullet}$), un radical libre muy reactivo, o bien forma con haluros, como el cloro, y por acción de la mieloperoxidasa de los gránulos de los fagocitos, derivados halúricos muy oxidantes. La producción de esos radicales libres (moléculas o átomos con electrones desapareados en su orbital más externo que los hacen ser muy reactivos, pues para poderse aparear, quitan electrones a las moléculas con las que contactan, lo que hace que éstas se oxiden y dañen) asegura que los microorganismos fagocitados serán destruidos.

La respuesta inflamatoria

La reacción local inicial de la inmunidad innata es la respuesta inflamatoria. Ésta se ejerce ante una invasión por agentes infecciosos, agentes químicos nocivos o lesiones físicas. Las respuestas inflamatorias se caracterizan por dolor, enrojecimiento, calor e hinchazón en el sitio de la infección, lo que refleja los tres tipos de cambios que se están produciendo en los vasos sanguíneos locales. El primero es el aumento del diámetro vascular (lo que permite el aumento del flujo local); el segundo es la activación de las células endoteliales con la consecuente producción de citoquinas y la mayor expresión en dichas células de moléculas de adhesión (lo que facilita la unión de los leucocitos circulantes, el reclutamiento de los leucocitos y su activación); y el tercero es el aumento de la permeabilidad vascular (lo que favorece la salida a los tejidos de células y proteínas que llegan al foco infeccioso y permiten la erradicación de la infección).

Por su parte, la unión de los fagocitos a los microorganismos produce la liberación de citoquinas (como el TNFα, la IL-1, la IL-6, la IL-12, etc), quimioquinas (citoquinas quimioatrayentes como la IL-8, el MCP-1, etc.) y otros mediadores de la inflamación, como lípidos del tipo de las prostaglandinas, los leucotrienos y el factor activador de plaquetas (PAF, *platelet activation factor*), productos del sistema del complemento, especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, proteasas, etc. Todos esos factores activan a las células inmunitarias, además de a otras, como las células endoteliales, que expresan en su superficie moléculas de adhesión, atraen a más leucocitos al foco de infección y permiten las condiciones que se requieren para erradicar a los agentes patógenos. En ese proceso también participan los receptores de los fagocitos, ya comentados, que reconocen agentes infecciosos y que tienen un papel importante en la señalización de las respuestas inducidas responsables de la inflamación local, del reclutamiento de nuevas células efectoras, de la contención de la infección y de la iniciación de la respuesta inmunitaria adaptativa. En este sentido, los receptores Toll tienen un papel relevante en dicha señalización que activa las respuestas de la inmunidad innata e inicia la adaptativa (véase Capítulo 21). También el complemento, como ya se ha comentado en el capítulo anterior, se activa para destruir los microorganismos o para favorecer la fagocitosis de los mismos por las células fagocíticas.

Etapas del proceso inflamatorio

Este proceso puede ser dividido en una serie de etapas delimitadas y definidas por las moléculas de adhesión y por las citoquinas y quimioquinas que se expresan y actúan en cada momento. A) En la **interacción inicial** los leucocitos se aproximan y establecen las primeras uniones con el endotelio, en una etapa mediada por las selectinas y sus ligandos glucoproteicos. B) Tras ese primer contacto, los leucocitos se irán desplazando sobre el endotelio, en un fenómeno que se denomina **rodamiento** y que se encuentra también mediado fundamentalmente por selectinas (L-selectina en los leucocitos, y P- y E-selectina en las células endoteliales) y sus receptores ampliamente glucosilados (PSGL-1 y ESL-1 en los leucocitos y s-Le^x en el endotelio). También se ha descrito que la integrina VLA-4 puede mediar el rodamiento de células inmunitarias tales como los neutrófilos. Tanto en la interacción inicial como en el rodamiento, los leucocitos pueden regresar al torrente sanguíneo, ya que las interacciones son débiles y, por tanto, reversibles. C) En la etapa de **adhesión** las interacciones pasan a ser más fuertes, debido a que en el medio se encuentran ya mediadores de la inflamación como el PAF y quimioquinas, entre otros. Para ello, el endotelio, al estar activado, pasa a expresar en su superficie otro tipo de moléculas de adhesión que pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas (ICAM-1 y VCAM-1). En este punto los leucocitos interaccionan con sus receptores correspondientes, integrinas, principalmente LFA-1, Mac-1 y VLA-4, quedando prácticamente adheridos al endotelio, y se preparan para afrontar la siguiente etapa. D) La **diapédesis** supone la migración de los leucocitos a través de la monocapa de células endoteliales. Para ello, las uniones adherentes interendoteliales se desorganizan, desaparecen y se reorganizan espacialmente varias moléculas asociadas a esas uniones (PECAM-1, CD99, VE-cadherina, β-catenina). Los leucocitos en tan sólo unos segundos cambian su morfología, se reestructura el citoesqueleto y se forman pseudópodos que se internan en los bordes del endotelio. También a nivel funcional se dan cambios. Así, los neutrófilos reciben estímulos antiapoptósicos por parte de las células endoteliales para que permanezcan en el sitio de inflamación en lugar de ser eliminados en pocas horas. Los monocitos se diferencian a macrófagos, preparándose para su nueva función como células efectoras. E) Posteriormente se lleva a cabo la **quimiotaxis** a través de la matriz extracelular, alcanzando las células el foco infeccioso. Como mediadores quimiotácticos tenemos los endógenos (C5a, leucotrieno B, IL-8...) y los exógenos (productos microbianos como los péptidos formilados de sus membranas). A partir de estos hechos se desencadenan los procesos celulares y humorales de la inmunidad innata ya comentados que suponen la eliminación del agente infeccioso.

En términos generales, los procesos inflamatorios presentan un balance entre efectos positivos (la focalización de las defensas en un tejido en el que han aparecido agentes extraños que hay que eliminar) y los negativos (el daño tisular que inevitablemente acompaña a esa concentración de células agresivas y agentes tóxicos que se producen). Según los casos, el balance se inclinará a uno u otro lado y la respuesta inflamatoria resultará predominantemente útil o perjudicial para el organismo.

Moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión son proteínas de membrana que permiten a las células interaccionar entre sí o con

proteínas de matriz extracelular. Hay un gran número de este tipo de moléculas que participan en muchos procesos de la respuesta inmunitaria, pero pueden agruparse en familias en las que sus miembros se encuentran relacionados estructuralmente:

1) Superfamilia de las inmunoglobulinas. Se caracteriza por la existencia de dominios extracelulares de tipo inmunoglobulina en número variable. Entre estas moléculas, que son inducidas en el endotelio vascular, se encuentran: la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1 o CD45), la ICAM-2 o CD102, la ICAM-3, la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1 o CD106), la molécula de adhesión de células endoteliales y plaquetarias (PECAM-1 o CD31), la molécula asociada a función leucocitaria –2 (LFA-2 o CD2) y la LFA-3.
2) Familia de las selectinas. Está formada por 3 miembros, cada uno con un dominio extracelular de tipo lectina, en la región aminoterminal, que le confiere la actividad adhesina, uniéndose a residuos altamente glucosidados. Esta región se sigue de tres dominios más, de los cuales el penúltimo contiene secuencias similares a las que aparecen en las proteínas reguladoras del complemento, en tanto que el último es de tipo transmembrana y termina en una cola citoplasmática. Las diferencias entre los miembros de esta familia se deben a variaciones en el penúltimo dominio comentado. Los miembros son: L-selectina (CD62-L), expresada en los leucocitos; E-selectina (CD62-E) expresada en las células endoteliales activadas y P-selectina (CD62-P) que se encuentra en los gránulos de las plaquetas y en las células endoteliales.
3) Familia de las integrinas. Son receptores heterodiméricos formados por dos cadenas polipeptídicas α y β unidas de manera no covalente. Se clasifican en función de la cadena β que poseen. De las cuatro cadenas α que se unen a β_2, las más importantes en cuanto a su unión al endotelio son: $\alpha_L\beta_2$ (CD11a/CD18 o también denominada antígeno asociado a función de leucocitos o LFA-1) y $\alpha_M\beta_2$ (CD11b o Mac-1). La subfamilia β_3 tiene integrinas que reconocen proteínas de la matriz extracelular. Algunas de las integrinas de la subfamilia β_7 también participan en las interacciones de los linfocitos con estructuras endoteliales.
4) Familia de las sialomucinas. Es un grupo de proteínas altamente glucosiladas que son ligandos glucídicos de las selectinas. La molécula CD45, que se expresa en todas las células hematopoyéticas nucleadas, está implicada en la señalización intracelular y concretamente en la activación de linfocitos T y B.
5) Familia de las cadherinas. Son glucoproteínas de cadena simple que median interacciones homotípicas célula-célula, dependientes de calcio, y que parecen jugar un papel importante en la morfología de células y tejidos, en la segregación celular durante la morfogénesis y en la metástasis tumoral, así como en la señalización intracelular. Hasta el momento se conocen doce miembros, agrupados en cuatro subclases: E-cadherina (epitelial), P (placentaria), N (neuronal) y L-CAM (*liver cell adhesion molecule*).
6) Familia CD44. Grupo heterogéneo de proteoglucanos transmembrana de expresión celular amplia que participan en la adhesión leucocitaria.

ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS CITOLÍTICAS O CITOTÓXICAS NATURALES

Las células citotóxicas naturales (NK, *natural killer*), que pueden actuar como defensa temprana contra ciertas infecciones intracelulares, presentan la propiedad de destruir un amplio espectro de células extrañas, tanto patológicas (infectadas o tumorales) como normales (alogénicas). A diferencia de los linfocitos T citotóxicos, las células NK median su actividad espontáneamente, sin necesidad de activación previa, aunque determinadas citoquinas (como la IL-2, la IL-12 o los IFN α y β y el TNFα) amplifican sus mecanismos efectores. Muchas de esas citoquinas estimulan la producción por las NK de IFN-γ, el cual activa los macrófagos y es crucial para el control de algunas infecciones antes de la activación de los linfocitos T. Así, las células NK activadas pueden contener la infección mientras que la respuesta inmunitaria adaptativa genera células T citotóxicas antígeno-específicas capaces de eliminarla. El mecanismo que utilizan estas células NK para destruir a las células infectadas es el mismo que emplean los linfocitos T citotóxicos que se generan en la respuesta inmunitaria adaptativa, y que se comentará más adelante, aunque la acción destructiva de aquellas es inducida por receptores invariantes. Las células NK, por tanto, tienen capacidad de distinguir las células infectadas de las que no lo están, para lo cual utilizan dos tipos de receptores de superficie que controlan la actividad citotóxica. El "receptor activador" y el "receptor inhibidor". El "receptor activador" desencadena la lisis por células NK, y hay numerosos receptores que pueden proporcionar esa señal de activación (algunos ya han sido nombrados en el capítulo anterior). Los otros receptores inhiben la activación de las NK, habiéndose comprobado que cada célula NK madura tiene que expresar al menos un "receptor inhibidor" que lo es para la molécula propia del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase I, previniendo así la autorreactividad frente a células normales. A diferencia de lo que ocurre con los linfocitos T citotóxicos, el reconocimiento específico que hacen las células NK se traduce en una inhibición de la citotoxicidad. Se han identificado varias moléculas implicadas en ese reconocimiento del CPH de clase I. Así, las células infectadas por virus pueden ser susceptibles a la lisis por NK mediante diversos mecanismos: a) el bloqueo de la síntesis de CPH de clase I que

hacen algunos virus en las células que infectan al inhibir la síntesis proteica en las mismas; b) la presencia de péptidos sintetizados por la infección que se asocian a esas moléculas de CPH, modificándolas; y c) la alteración que los virus pueden ejercer en la glucosilación de proteínas celulares.

RESPUESTAS DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA CELULAR Y HUMORAL

Estas respuestas se inician por la interacción de antígenos extraños con linfocitos T y B maduros que expresan los diversos receptores para los antígenos en una distribución clonal. Estas respuestas comienzan en los tejidos linfoides periféricos o secundarios a los que llegan los linfocitos T y B no estimulados (vírgenes) maduros que han salido de los órganos linfoides generadores, centrales o primarios (timo y médula ósea). A esos mismos tejidos linfoides periféricos llegan y se concentran los antígenos extraños. Aunque la respuesta inmunitaria es un todo continuo, tanto en la de linfocitos T (celular) como en la de los B (humoral) se pueden distinguir las etapas de reconocimiento, de activación y de acción efectora (Fig. 22.2).

RECONOCIMIENTO, ACTIVACIÓN Y RESPUESTA EFECTORA DE LOS LINFOCITOS T. INMUNIDAD CELULAR

Las células T sólo reconocen antígenos en forma de péptidos presentados por los productos de los genes del CPH propio sobre la superficie de las células presentadoras del antígeno (CPA). Los linfocitos T colaboradores CD4+ reconocen antígenos asociados a los productos de los genes CPH de clase II (reconocimiento restringido por el CPH de clase II). Los linfocitos T citotóxicos CD8+ reconocen antígenos asociados a los productos de los genes CPH de clase I (reconocimiento restringido por el CPH de clase I).

Procesamiento antigénico

El procesamiento del antígeno consiste en convertir proteínas nativas en péptidos asociados a las moléculas del CPH. Las CPA especializadas o también llamadas profesionales, como son las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B, captan los antígenos proteicos extracelulares, los internalizan y procesan y presentan los péptidos procesados asociados a moléculas de clase II del CPH a los linfocitos T CD4+. Por su parte, todas las células nucleadas pueden presentar péptidos asociados a moléculas de clase I, derivados de proteínas citosólicas tales como antígenos virales y tumorales, a linfocitos CD8+.

Procesamiento antigénico en las CPA

En las CPA el procesamiento de los antígenos se realiza por los mecanismos celulares básicos de proteólisis, que también tienen lugar independientemente del sistema inmunitario. Las proteínas extracelulares son internalizadas por endocitosis en compartimentos vesiculares de las

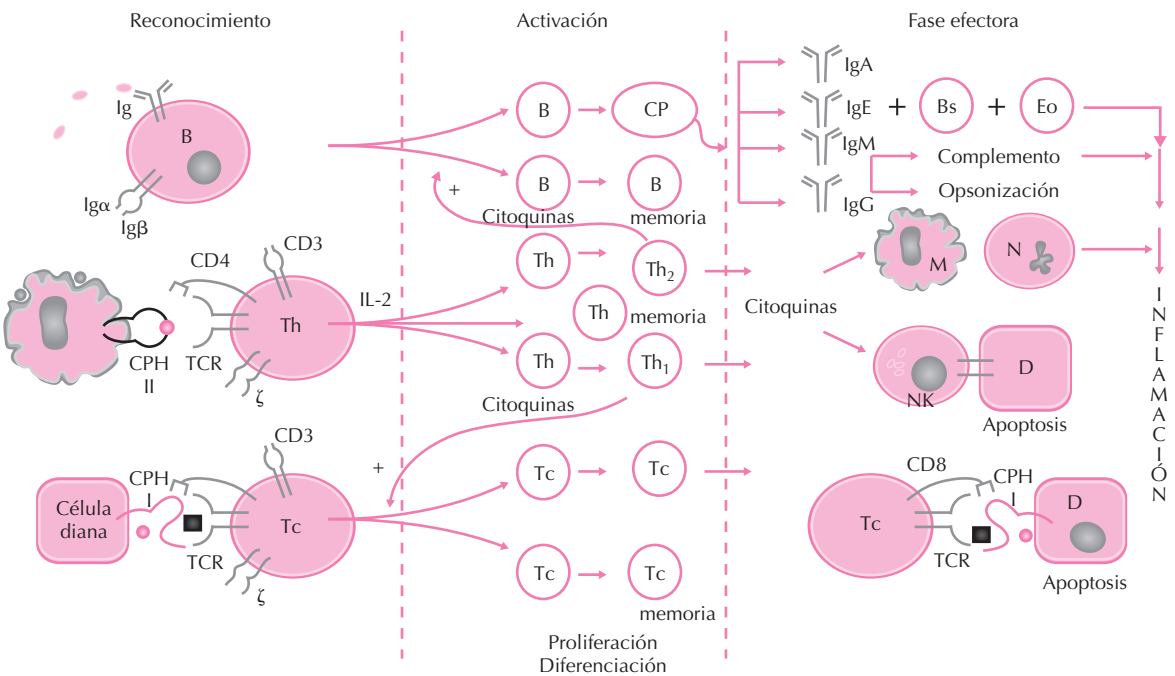


Figura 22.2. Fases de la respuesta inmunitaria. M, macrófago; N, neutrófilo; Bs, basófilo; Eo, eosinófilo; D, célula diana; CP, célula plasmática; •, péptido antigénico.

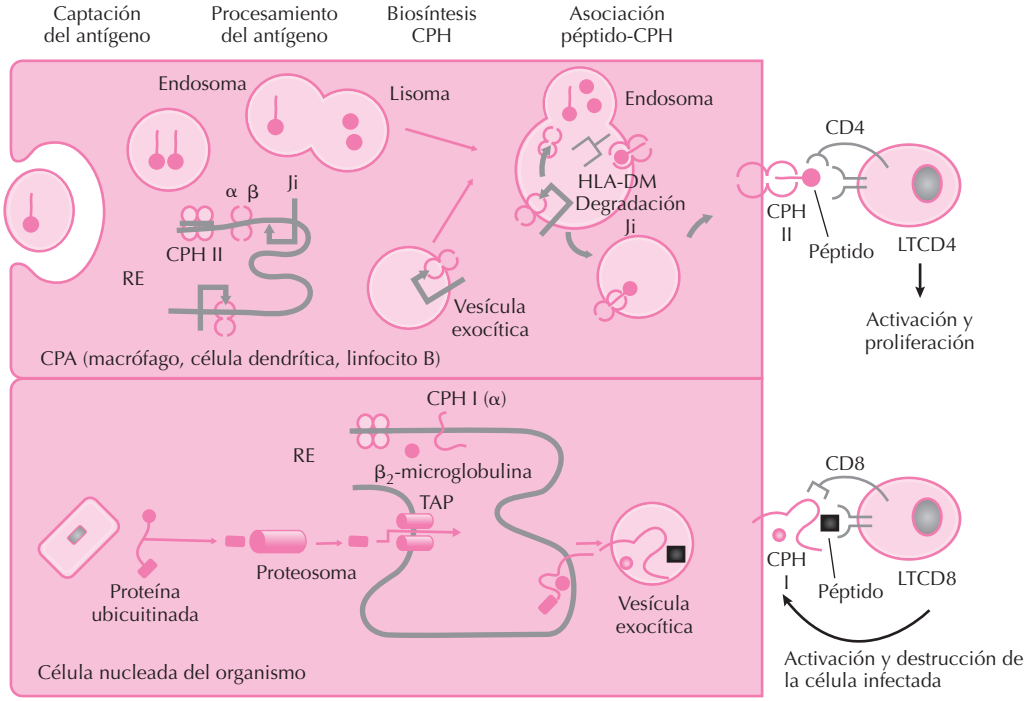


Figura 22.3. Procesamiento antigénico en células presentadoras de antígenos (CPA) (parte superior) y en cualquier célula del organismo infectada (parte inferior).

CPA. En estos endosomas/lisosomas, una serie de enzimas que actúan a pH ácido escinden las proteínas por proteólisis, generando péptidos. Las moléculas de clase II del CPH se sintetizan en el retículo endoplásmico (RE), donde las dos cadenas α y β de dichas moléculas, que se sintetizan de manera coordinada, se asocian entre sí. En el RE se asocia a ese heterodímero αβ una proteína conocida como cadena invariable (Ii), una molécula que ocupa la hendidura en la que se unirá posteriormente el péptido antigénico. De este modo, las moléculas de clase II del CPH no pueden unirse a los péptidos que se encuentran en el RE y así presentarlos a los linfocitos, lo que permite que sean las moléculas de clase I las que puedan unirse a los mismos (Fig. 22.3), La Ii será posteriormente degradado por acción de la molécula HLA-DM.

Procesamiento antigénico en las células nucleadas

Los péptidos asociados al CPH de clase I son producidos por degradación proteolítica de proteínas citosólicas, la mayoría de las cuales se sintetizan endógenamente en las células nucleadas. Los antígenos extraños presentes en el citosol pueden ser productos de virus u otros microorganismos intracelulares que infectan esas células o bien procedentes de genes mutados u oncogenes en células tumorales. El mecanismo proteolítico para la formación de péptidos a partir de los antígenos proteicos citosólicos es diferente del descrito para la asociación péptido-molécula de clase II del CPH. El principal mecanismo de proteólisis en este caso es realizado por el proteosoma, un extenso complejo enzimático multiproteico con una amplia gama de actividad proteolítica y que está presente en el citoplasma de la mayoría de las células. Para que las proteínas puedan ser degradadas en el proteosoma deben unirse covalentemente a varias copias de un péptido pequeño denominado ubicuitina. Esta ubicuitinación permite que las proteínas se desplieguen y, una vez eliminada la ubicuitina, el proteosoma actúa generando los péptidos. No obstante, hay otros mecanismos, todavía no bien definidos, que permiten que algunos antígenos proteicos citosólicos no requieran ubicuitinación ni proteosomas para poder ser presentados vía CPH de clase I.

Los péptidos generados en el citosol tienen que ser transportados al RE, lo que realiza gracias al transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP) que se une, de forma no covalente y mediante una proteína de unión denominada tapasina, a moléculas de clase I del CPH recién sintetizadas. A continuación, el complejo estable péptido-molécula de clase I del CPH se libera de la tapasina y puede salir del RE y, desplazándose por el aparato de Golgi, ser transportado a la superficie celular por vesículas exocíticas (Fig. 22.3).

Reconocimiento antigénico

Las células T vírgenes recirculan continuamente por la sangre y los órganos linfoides, estableciendo contacto con miles de CPA en esos tejidos. Esos contactos, muy necesarios para "probar" los complejos CPH-péptido,

reforzando la selección positiva que se produjo en el desarrollo de la célula T y su supervivencia, se inician por adhesiones transitorias no específicas entre las células. La activación de los linfocitos T que lleva a sus funciones efectoras sólo se desencadena cuando los complejos CPH-péptido en la superficie de la célula diana son reconocidos por el receptor de la célula T (TCR, *T-cell receptor*), lo que provoca una adhesión fuerte a la célula diana y la liberación de las moléculas efectoras sobre ella, que desencadenan su activación o su muerte.

La presentación de proteínas endosómicas (que son antígenos extracelulares) y de proteínas citoplásmicas (antígenos endógenos) mediante el CPH de clase II o clase I, respectivamente, determina qué subpoblaciones de linfocitos T van a responder a los antígenos presentes en esos dos conjuntos de proteínas.

Activación de los linfocitos T

El linfocito T virgen, para activarse y consecuentemente proliferar y diferenciarse, no sólo requiere la previa unión de sus receptores específicos y de uno de los correceptores (el CD4 o el CD8) a los complejos péptido-CPH de la célula presentadora del antígeno, sino que además necesita una segunda señal coestimuladora que debe ser liberada por la célula presentadora a la que el linfocito T está unido, estableciéndose un "diálogo" entre ambas.

Las moléculas coestimuladoras mejor caracterizadas son las B7, miembros homodímeros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, que se encuentran en la superficie de las células que pueden activar a los linfocitos T y que tienen como ligando en los mismos al CD28 (otro miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas). La unión de B7 a CD28 inicia la sucesión de señales que posibilitan ese diálogo. Una vez que las células T se activan, expresan cierto número de proteínas que contribuyen a mantener o modificar la señal coestimuladora que conduce a la expansión clonal y a la diferenciación.

Transducción de señales por el complejo receptor del linfocito T

La transducción de señales por el TCR vincula el reconocimiento antigénico con las respuestas funcionales. La respuesta celular de los linfocitos T a los antígenos consta de una serie de fases bien diferenciadas: a) acontecimientos de membrana, que tienen lugar a los pocos segundos del reconocimiento antigénico; b) vías de transducción de señal citoplásmica, que se activan a los minutos; y c) transcripción de nuevos genes, lo que es detectable horas después del reconocimiento.

Las enzimas generadas por la señalización del TCR activan factores de transcripción específicos (como AP-1, NFAT, NF-kB, entre otros) que se unen a regiones reguladoras de numerosos genes, potenciando de esta forma la actividad de los promotores y la transcripción de esos genes.

Expansión de los linfocitos T activados

Las células T activadas por la unión con la célula presentadora y la presencia de señal coestimuladora entran en la fase G_1 del ciclo, sintetizándose el factor de crecimiento de esos linfocitos, la IL-2 (citoquina que dirige su proliferación y diferenciación) y la cadena α del receptor de la IL-2 (CD25). Como se ha mencionado, la unión entre el linfocito T y la célula presentadora induce la síntesis de varios factores de transcripción, como el NFAT (*nuclear factor of activated T cells*), el cual se une a la región promotora del gen de IL-2. Por su parte, la unión de CD28 con B7, mediante CD28, estabiliza el ARNm de IL-2 y activa factores de transcripción como AP-1 y NFkB que aumenta la producción de esta citoquina. Cuando una célula T virgen reconoce un antígeno específico en ausencia de coestimulación, se inactiva, induciéndose un estado de anergia que se comentará más adelante, o muere. Estas células anérgicas no producen IL-2, y la célula no prolifera ni se diferencia a efectora. Este hecho, la necesidad dual de la unión del receptor y la coestimulación, ayuda a asegurar la tolerancia de las células T a antígenos propios, ya que las células propias de los tejidos carecen de actividad coestimuladora.

La unión de IL-2 a su receptor lleva a la célula a entrar en el ciclo celular, proliferando (se divide dos o tres veces al día durante varios días) y, tras 4-5 días de crecimiento rápido, se diferencia en célula efectora, capaz de sintetizar todas las moléculas que se requieren para sus funciones especializadas como linfocito T colaborador o citotóxico. Estas células T efectoras ya son diferentes de las vírgenes, pues su encuentro posterior con su antígeno específico produce un ataque inmunitario sin necesidad de coestimulación. La importancia de este hecho se ve muy claramente en el caso de los linfocitos T citotóxicos (CD8), que tienen que ser capaces de actuar sobre cualquier célula infectada por un virus con independencia de que ésta pueda expresar moléculas coestimuladoras. En el caso de los linfocitos CD4, éstos tienen que activar a los linfocitos B y a los macrófagos que han fagocitado al antígeno incluso aunque, como suele ocurrir, estas células tienen muy poca capacidad coestimuladora para activar el linfocito T virgen. Además, las células T efectoras armadas muestran cambios en la expresión de las moléculas de adhesión. Así, aumenta la expresión de LFA-1, CD2 y de VLA-4. Esto les permite unirse a los endotelios en los sitios de inflamación, mientras que pierden L-selectina y, por tanto, dejan de recircular por los ganglios linfáticos.

Funciones efectoras de los linfocitos T

Una vez que un clon expandido de células T adquiere funciones efectoras, su progenie puede actuar sobre cualquier célula diana que lleve el antígeno en su superficie. Las células T efectoras pueden mediar varias funciones. En el caso de las T CD8, será la eliminación de las células infectadas por virus. En el caso de las CD4, dependerá de

que tras la activación se diferencien a linfocitos T colaboradores (Th, *helper*) Th1 o Th2, ya que éstos producen diferentes citoquinas y, por tanto, median funciones distintas. La decisión sobre el destino de esas CD4 la toma el organismo durante su primer encuentro con el antígeno, y es importante, ya que puede llevar a una inmunidad más mediada por células (si se va a Th1, cuyas citoquinas activan macrófagos) o más humoral (si van a Th2 que activan linfocitos B).

Las interacciones entre los linfocitos T efectores armados y sus células diana son iniciadas por moléculas de adhesión celular, como LFA-1 y CD2, cuya expresión es muy superior a la que tienen los linfocitos vírgenes. Por ello, los linfocitos efectores pueden unirse eficazmente a las células dianas, aunque éstas tengan una expresión de ICAM y de LFA-3 menor que la de las células presentadoras de antígenos. Aunque esta unión es transitoria y no específica, la célula T se une fuertemente a su diana y permanece unida el tiempo suficiente para liberar las moléculas efectoras. La unión de las CD4, que activan macrófagos o inducen a los linfocitos B a secretar anticuerpos, se realiza durante periodos relativamente largos. Sin embargo, las CD8 se unen y se disocian de sus dianas sucesivas, mientras van matándolas, de una manera relativamente rápida.

Como moléculas efectoras tenemos las citotóxicas, **citotoxinas** (perforinas, granzimas, etc.), preformadas en los linfocitos, fundamentalmente en los linfocitos T CD8, que se concentran en gránulos líticos especializados que se liberan en el sitio de contacto con la célula diana infectada. También tenemos a las **citoquinas** y las **proteínas relacionadas asociadas a la membrana**, las cuales son sintetizadas *de novo* por todas las células T efectoras, y actúan por unión a receptores específicos de las células diana, siendo los mediadores principales de los linfocitos CD4. Los linfocitos Th1 expresan moléculas efectoras que activan macrófagos, mientras que los linfocitos Th2 lo hacen activando linfocitos B. De este modo, las CPA no sólo presentan antígenos a los linfocitos T, sino que también son el objetivo de las funciones efectoras de estas células. Así, los macrófagos que han fagocitado microorganismos presentan los antígenos microbianos a los linfocitos T CD4, y estas células responden activando a los macrófagos para que destruyan esos microorganismos. Los linfocitos B que se han unido específicamente a un antígeno proteico y que lo han internalizado por endocitosis presentan los péptidos derivados de tal antígeno a las células T colaboradoras (como se describirá más adelante), y estas células T a continuación estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos específicos frente a tales proteínas. Tanto los macrófagos como los linfocitos B son dos de los principales tipos celulares que expresan CPH de clase II y funcionan como CPA para los linfocitos T colaboradores CD4. Por su parte, la presentación de péptidos asociados a CPH de clase I permite a los linfocitos T CD8 detectar y responder a antígenos producidos en cualquier célula nucleada y destruirla.

Citotoxicidad mediada por células T citotóxicas

Los linfocitos T CD8, mediante mecanismos potentes y precisos, destruyen células infectadas por virus, bacterias o protozoos, salvaguardando a las células normales adyacentes, lo cual no es posible para otros componentes del sistema inmunitario. Estos linfocitos matan a sus células diana programándolas para la apoptosis (muerte celular programada). Esta programación la efectúan en un periodo corto de tiempo, lo que demuestra que liberan moléculas efectoras preformadas (localizadas en los gránulos de los linfocitos CD8 citotóxicos, que son lisosomas modificados). Este mecanismo de apoptosis afecta a la célula diana y a los agentes patógenos intracelulares. Así, las nucleasas que rompen el ADN de la célula diana lo hacen también en los virus que las infectan, mientras que para otros tipos de agentes infecciosos son otras enzimas activadas en la apoptosis las que rompen su ADN. Si se utilizara el otro sistema de muerte celular, la necrosis, no podrían destruirse los microorganismos infecciosos intracelulares, con lo que se expandirían por el organismo tras la destrucción de la célula diana infectada. Los linfocitos T citotóxicos unidos a su diana reorientan su citoesqueleto para focalizar la liberación del contenido de sus gránulos, en un sistema dependiente de calcio, de manera muy polarizada en el punto de contacto celular. Las proteínas efectoras son la **perforina**, la cual polimeriza para formar un poro en la membrana de la célula diana por la que llegan a la misma las otras proteínas, las **granzimas**. Estas son serínproteasas que activan la apoptosis de la célula diana mediante la activación de las caspasas, enzimas que a su vez activan las endonucleasas que fraccionan el ADN. Los cuerpos apoptósicos que quedan de la célula diana son fagocitados y digeridos por los fagocitos, sin que se estimule una posterior respuesta inmunitaria. También hay otro mecanismo de citotoxicidad independiente de perforinas, el cual utiliza el receptor Fas de la célula diana. Este receptor se une al ligando de Fas (FasL) que se expresa en los CD8 activados y en los Th1. La unión de Fas-FasL activa las caspasas y lleva a la apoptosis de la diana. Este mecanismo también se utiliza para detener la proliferación de los linfocitos una vez que han actuado eliminando al agente infeccioso, ya que los linfocitos expresan receptores Fas que, al unirse al ligando de Fas que tienen, disparan su propia apoptosis. Las células CD8 citotóxicas son "asesinas en serie" selectivas de dianas que expresen el antígeno específico y producen citoquinas como IFN-γ, TNF-α y TNF-β, que contribuyen también a la defensa del huésped. De hecho, el IFN-γ es una citoquina inhibidora de la replicación vírica, una inductora importante de la expresión de CPH de clase I (lo que hace que se aumenten las posibilidades de que las células infectadas sean reconocidas como dianas para un ataque citotóxico) y una activadora de los macrófagos (recluta macrófagos al sitio de infección, donde actúa como efectora o como presentadora de antígenos). El TNF tiene un efecto sinérgico con el interferón en cuanto a la activación de los macrófagos y la producción de la muerte de algunas células dianas.

Activación de macrófagos por células CD4 Th1 activadas

Las células efectoras Th1 pueden activar macrófagos para destruir mejor los agentes patógenos que han sido recién ingeridos por estas células o a aquellos microorganismos que se quedan en los fagosomas sin ser eliminados por la maquinaria digestiva que antes se ha comentado. Para aumentar la capacidad microbicida de los macrófagos, los linfocitos Th1 específicos secretan citoquinas como el IFN-γ, que es activador de macrófagos, y expresan el ligando de CD40, el cual se une al CD40 de los macrófagos y los activa. La regulación de la actividad de los macrófagos por las células Th1 permite que la actuación destructiva de los macrófagos sea más específica, minimizando el daño al tejido local que pueden causar estos fagocitos.

RECONOCIMIENTO, ACTIVACIÓN Y RESPUESTA EFECTORA DE LOS LINFOCITOS B

Los linfocitos B son las células inmunitarias productoras de anticuerpos que median la inmunidad humoral. Esos anticuerpos tienen como misión neutralizar y eliminar los antígenos que han inducido su formación. Las respuestas de anticuerpos varían dependiendo del tipo de antígeno, la participación de las células T, los antecedentes de exposición previa al antígeno y el sitio anatómico en el que tenga lugar. Como ya se mencionó en el capítulo anterior, los linfocitos B maduros, que son los que pueden responder a los antígenos, se desarrollan en la médula ósea incluso antes de haberse encontrado con dichos antígenos, y el contacto con los antígenos extraños tiene lugar tras migrar a la periferia.

Para los antígenos no proteicos, como los polisacáridos y los lípidos, los linfocitos B no requieren de los T colaboradores específicos del antígeno para producir anticuerpos específicos. Por ello, esos antígenos se denominan antígenos "timo-independientes" o "T-independientes". Las respuestas de anticuerpos frente a estos antígenos son relativamente sencillas y dependen principalmente de IgM de escasa afinidad y de algunos anticuerpos de tipo IgG. Estas inmunoglobulinas activan el sistema del complemento y la opsonización y fagocitosis de los microorganismos que tienen cápsulas de polisacáridos.

La respuesta de anticuerpos a los antígenos proteicos requieren la participación de los linfocitos tanto B como T. Por ello, a las proteínas se las denomina antígenos "timo-dependientes" o "T-dependientes". Con estos antígenos, los linfocitos T colaboradores, que por eso se denominan así, estimulan la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B. Estas respuestas humorales dependientes de células T son muy especializadas y generan anticuerpos de diferentes isotipos de inmunoglobulinas (IgG, IgE e IgA) y de gran afinidad, cada uno de los cuales media funciones efectoras específicas. Por tanto, se necesitan células T para inducir la mayoría de los cambios de isotipo de las cadenas pesadas de Ig y para proporcionar señales a las células B necesarias para que produzcan anticuerpos de gran afinidad.

Las respuestas de anticuerpos primarias y secundarias difieren cualitativa y cuantitativamente. Las respuestas primarias son el resultados de la activación de los linfocitos B vírgenes, en tanto que las secundarias derivan de la estimulación de los clones expandidos de los linfocitos B de memoria. Por ello, las respuestas secundarias son más rápidas y producen mayores cantidades de anticuerpos, además de favorecer el cambio de isotipo de la cadena pesada y la maduración de la afinidad de los anticuerpos. Hay que tener en cuenta que la respuesta primaria se tiene frente a todos los inmunógenos, mientras que la secundaria se efectúa sólo frente a antígenos proteicos.

El proceso de activación de los linfocitos B que permite la generación de células productoras de anticuerpos consta de las fases secuenciales típicas de la respuesta inmunitaria: reconocimiento, activación y fase efectora.

Reconocimiento antigénico

Las respuestas inmunitarias humorales se inician en los órganos linfoides periféricos, como el bazo en el caso de los antígenos transportados por la sangre, los ganglios linfáticos cuando penetran por la piel o epitelios mucosos y los tejidos linfoides de las mucosas para los antígenos inhalados e ingeridos. El reconocimiento se inicia por la interacción de los antígenos con un pequeño número de linfocitos B maduros que expresan IgM e IgD específicas de cada antígeno. Estas Ig, junto con las moléculas denominadas Igα e Igβ, también llamadas CD79a y CD79b, respectivamente, constituyen el receptor para el antígeno de la célula B (BCR, *B-cell receptor*). Este receptor tiene dos funciones esenciales para activar a los linfocitos B:

1) En primer lugar, el agrupamiento de receptores que induce el antígeno y que permite generar las señales que inician la activación del linfocito B. Esa activación de los linfocitos B los induce a dejar el estado de reposo y a entrar en el ciclo celular y prepararlo para responder posteriormente a los linfocitos T colaboradores.
2) En segundo lugar, el receptor se une al antígeno y lo internaliza en vesículas endosómicas. Si el antígeno es una proteína, es procesado en péptidos, los cuales son presentados en la superficie de la célula B para ser reconocidos por la célula T CD4 colaboradora específica. Los linfocitos B actúan como CPA, presentando el péptido antigénico en el contexto de su CPH de clase II al linfocito T, que lo reconoce y se activa, como ya se ha comentado anteriormente. Esta presentación se efectúa en el límite de los folículos linfoides de los órganos linfoides periféricos. Los antígenos no proteicos (T-independientes, TI), al ser polivalentes, pueden

entrecruzar múltiples moléculas de Ig de membrana en el linfocito B y activar el complemento, el cual media la activación de las células B. En esta respuesta a antígenos TI los cambios de isotipo, la maduración de la afinidad y la generación de células B memoria son hechos escasos o nulos.

Activación de los linfocitos B

Los acontecimientos de señalización iniciales que se desencadenan por acción del BCR son similares a los descritos para el TCR, y consisten en la activación de factores de transcripción y en la expresión de diversos genes. El BCR hace llegar señales de activación a la célula cuando dos o más moléculas del receptor se unen o entrecruzan por acción de antígenos multivalentes.

La activación de los linfocitos B requiere, además del antígeno, segundas señales que pueden ser proporcionadas por proteínas del complemento. Así, el producto de degradación del complemento Cd3 (que puede estar unido a antígenos microbianos) se une al receptor del complemento tipo 2 (CR2) presente en las células B, provocando la incorporación de CD19 y creando un complejo, CR2-CD19-CD81, en el que la cola citoplásmica de CD19 es rápidamente fosforilada por tirosinas quinasas asociadas al complejo BCR. Esto se traduce en una amplificación de las vías de señalización que se inician por la unión del antígeno a la Ig de membrana.

Los linfocitos T activados, tras reconocer el péptido antigénico presentado por el linfocito B en su CPH de clase II y tras la coestimulación de B7, expresan CD40L, el cual se une a la molécula CD40 de los linfocitos B, secretándose citoquinas que se unen a los receptores que para las mismas tienen los linfocitos B. La combinación de ambas señales estimula la proliferación y diferenciación de los linfocitos B en células secretoras de anticuerpos. Además, esas señales inducen el cambio de isotipo de la célula B mediante un proceso de recombinación que conduce a la producción de diversos isotipos de Ig, y cada uno de ellos media distintas funciones efectoras.

Proliferación y diferenciación de los linfocitos B

Las citoquinas desempeñan un papel importante en la proliferación y la respuesta de anticuerpos, proporcionando los mecanismos de amplificación que se requieren para esos procesos y determinando los tipos de anticuerpos producidos mediante la promoción selectiva del cambio a los diferentes isotipos de las cadenas pesadas. Tres citoquinas producidas por los linfocitos T, la IL-2, la IL-4 y la IL-5, contribuyen a la proliferación de las células B y pueden actuar de forma sinérgica. La IL-6, producida por macrófagos, linfocitos T y otros muchos tipos celulares, es un importante factor de crecimiento de las células B secretoras de anticuerpos ya diferenciadas. Estas citoquinas, y otras tales como la IL-10, la IL-1 o el TNF, que promueven también el crecimiento de los linfocitos B, actúan de forma muy redundante, por lo que la disminución o la pérdida de alguna de ellas no influye prácticamente en la expansión clonal de la célula B en respuesta a antígenos proteicos.

Parte de la progenie de las células B que han proliferado en respuesta al antígeno y a la colaboración de las células T se diferencia en células efectoras que secretan activamente anticuerpos. Cuando las células B reconocen el antígeno, una población de las mismas secreta IgM, llevando a cabo la respuesta primaria, mientras que otras comienzan a producir IgG, IgA e IgE. Esto quiere decir que las células B pueden cambiar la subclase o subtipo de las inmunoglobulinas que producen. Muchas de las células B secretoras de anticuerpos se transforman en células plasmáticas, que son células B morfológicamente diferentes y que están comprometidas en la producción abundante de anticuerpos.

Algunas células B activadas por el antígeno no evolucionan hacia células secretoras de anticuerpos, sino que adquieren la capacidad de sobrevivir durante largos periodos, aparentemente sin activación antigénica. Éstas son las células de memoria, capaces de poner en marcha respuestas rápidas frente a la introducción subsiguiente del mismo antígeno.

Mecanismos efectores de la inmunidad humoral

Los anticuerpos median la inmunidad humoral responsable de la defensa frente a toxinas microbianas y microorganismos extracelulares. Las funciones efectoras de los anticuerpos son, entre otras, la neutralización de antígenos, la fagocitosis de partículas opsonizadas dependiente de receptores Fc y la activación del sistema del complemento.

Los anticuerpos, al unirse a los microorganismos y a las toxinas, los bloquean o neutralizan, impidiendo sus interacciones con las células del huésped, lo que evita la infectividad y las acciones patológicas de los mismos.

Las partículas recubiertas de anticuerpos (opsonizadas) son fagocitadas mediante la unión de los extremos Fc de los anticuerpos a los receptores Fc de los fagocitos. Existen varios tipos de receptores Fc, específicos para diferentes subclases de anticuerpos IgG y para los anticuerpos IgA e IgE, los cuales se unen a los anticuerpos con diferente afinidad. Esa unión de la Ig (que está unida al antígeno) a los receptores Fc de los fagocitos genera señales que estimulan las actividades microbicidas de esas células.

El sistema del complemento, como se mencionó en el capítulo anterior, genera mediante las dos vías principales de activación (la vía alternativa y la clásica) una serie de productos de C3, los cuales se unen por enlaces covalentes a las superficies microbianas o a anticuerpos. Esto focaliza las etapas subsiguientes de la activación del complemento en esas localizaciones. La activación de la vía clásica se realiza por complejos antígeno-anticuerpo.

CONTROL DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Para cumplir la misión que tiene encomendada (la de asegurar una respuesta adecuada frente a cualquier antígeno extraño), el sistema inmunitario dispone de células que se activan de forma específica mediante receptores tales como las inmunoglobulinas del BCR y del TCR. Como ya se ha comentado en el capítulo anterior, durante la maduración de los linfocitos se producen recombinaciones al azar de los genes que codifican las regiones variables de las inmunoglobulinas y del TCR, con el objetivo de disponer de una diversidad molecular que permita la existencia de receptores específicos para cualquier antígeno posible. El inconveniente es que también se van a generar linfocitos con capacidad de reconocer los antígenos propios del organismo (autoantígenos). Por tanto, es fundamental que el sistema inmunitario controle la dirección y la intensidad de su propia respuesta para evitar tanto reacciones contra sus propias estructuras (autotolerancia) como el daño de células y tejidos propios en respuesta a los antígenos extraños (autorregulación). De hecho, el sistema inmunitario consume la mayor parte de su energía en estos mecanismos de control, que si fracasan, conducen a la enfermedad, como es el caso de la autoinmunidad (en la que el sistema inmunitario reacciona contra los elementos del propio organismo) o la hipersensibilidad (cuando la respuesta frente al antígeno extraño origina daños en las estructuras propias). El control de la respuesta inmunitaria puede analizarse a los tres niveles siguientes.

1) Control de los receptores específicos para el antígeno (inmunoglobulinas y TCR). Aquí se pueden incluir varios mecanismos

A) La tolerancia inmunológica

Esta tolerancia es un estado "adquirido" en el que el sistema inmunitario "aprende" a no responder frente a un antígeno concreto que es propio. Para ello, elimina o anula desde un punto de vista funcional las células específicas para ese antígeno. La tolerancia no es una inmunodeficiencia, ya que en ésta el sistema inmunitario no responde a ciertos antígenos por carecer de algún elemento imprescindible para ejercer su capacidad de respuesta. El establecimiento de la tolerancia supone un contacto previo del sistema inmunitario con el antígeno que se tiene que tolerar. Para aprender esta tolerancia que se lleva a cabo en los linfocitos T y B existen dos mecanismos: la eliminación clonal y la anergia clonal.

La eliminación clonal de los linfocitos T autorreactivos se realiza, fundamentalmente, cuando estas células son inmaduras y se están desarrollando en el timo; no obstante, puede hacerse también cuando ya son maduras, en los órganos linfoides secundarios. Las células del estroma tímico (epiteliales, dendríticas, macrófagos) presentan los antígenos que tienen disponibles (que son autoantígenos), en el contexto de las moléculas de CPH, a los linfocitos cuando éstos ya disponen de un TCR funcional. La consecuencia de estas interacciones es que los timocitos experimentan un riguroso proceso de selección basado en dos fenómenos, el de "selección positiva" (solo los timocitos cuyo TCR sea capaz de reconocer las moléculas CPH de clase I o de clase II de las células del estroma recibirán una señal positiva de maduración, mecanismo responsable de que los linfocitos T maduros sólo puedan reconocer los antígenos presentados en las CPH propias) y el de "selección negativa" (los timocitos cuyo TCR sea capaz de reconocer el CPH con los antígenos propios de ese momento serán eliminados). Ambos tipos de selección tienen lugar de forma sucesiva, y las células que no las superan son eliminadas por apoptosis. El coste de estos procesos es elevado; de hecho menos del 5 % de los timocitos que inician su maduración en el timo llegan a la periferia como linfocitos T maduros. En los linfocitos B también hay un proceso de selección clonal y de tolerancia, siendo éste el único medio para evitar la reactividad frente a los antígenos T-independientes, aunque no es tan eficaz como en los linfocitos T.

La anergia clonal de los linfocitos T se produce porque la selección intratímica de los linfocitos T no puede asegurar la eliminación de todas las células T autorreactivas (dada la imposibilidad de que todos los autoantígenos puedan expresarse adecuadamente en el timo). La anergia clonal puede hacerlo, siendo entendida la misma como el estado en el cual una célula no responde frente a un antígeno en las mismas condiciones en las que normalmente se produciría su activación. Las células anérgicas no sufren apoptosis tras la interacción con el antígeno; por el contrario, pueden ser activadas si reciben un nuevo estímulo antigénico, tras un periodo de latencia, que en los linfocitos T puede ser de dos semanas. La anergia es consecuencia de un encuentro con el antígeno en ausencia de algún tipo de señal coestimuladora. Un mecanismo similar induce la anergia en los linfocitos B.

B) Regulación idiotípica

Recordemos, como ya se mencionó en el capítulo anterior, que los determinantes antigénicos de la región variable de un anticuerpo se denominan "idiotopos", en tanto que el conjunto de idiotopos de un receptor recibe el nombre de "idiotipo". La respuesta inmunitaria específica frente al idiotipo de un anticuerpo se denomina "antiidiotipo". De este modo, los idiotipos de un clon de linfocitos B pueden ser reconocidos por otros linfocitos que producirían anticuerpos antiidiotipo específicos frente a ellos. El mismo razonamiento puede aplicarse a las regiones variables del TCR que estimulen la formación de anticuerpos frente a su idiotipo, y también se puede considerar la existencia de linfocitos T antiidiotípicos (linfocitos que podrían reconocer determinantes idiotípicos de las Ig de membrana de las células B, las cuales son recicladas, procesadas y presentadas junto a moléculas del CPH por el

propio linfocito B que las sintetiza). Este sistema supone un magnífico control interno específico de la propia activación del sistema inmunitario, ya que los anticuerpos o los linfocitos T antiidiotípicos sólo van a influir en la respuesta inmunitaria frente a los antígenos extraños, y lo hacen regulando la misma. Así, por un lado, se ha comprobado que a medida que aumenta el número de células B antiidiotípicas se reduce el de células que secretan anticuerpos frente al antígeno extraño, manifestándose el efecto inhibidor de la red antiidiotípica. Por otro lado, algunos anticuerpos antiidiotipo pueden ser capaces de estimular la respuesta inmunitaria, al simular la unión con el antígeno (dado que representan la imagen interna de éste).

C) Linfocitos T supresores

Aunque la existencia de un subtipo de linfocitos T supresores ha sido cuestionada, se considera muy probable que algunos antígenos puedan generar poblaciones linfocitarias específicas cuyo efecto principal sea la regulación negativa de las respuestas inmunitarias frente a ellos. Esa supresión podría ser adscrita a más de un subtipo celular, efectuarse por un periodo de tiempo determinado y en unas condiciones ambientales concretas que, al cambiar, anularan tal supresión. Los mecanismos inhibidores utilizados serían la citólisis de las CPA o de las células efectoras; la producción de citoquinas con función inhibidora; y la absorción de factores de proliferación y diferenciación.

2) Mecanismos de control basados en el antígeno

El antígeno es la razón de ser de una respuesta inmunitaria, tanto en lo referente a la activación como a la tolerancia inmunológica. Si el antígeno no es accesible, no hay respuesta y, si desaparece por la activación, la respuesta se agota. Las características del antígeno pueden decidir también la evolución de la respuesta inmunitaria. Esos factores se analizarán a continuación.

A) Disponibilidad del antígeno

Si el sistema inmunitario no puede interaccionar con un antígeno no podrá responder al mismo. Este mecanismo, que resulta bastante obvio, evita la respuesta del sistema inmunitario frente a numerosos autoantígenos. Es el caso de los antígenos en compartimentos a los que no tiene acceso el sistema inmunitario ("ignorancia inmunológica"), o los mecanismos que hacen a algunos antígenos invisibles al sistema defensivo ("determinantes crípticos").

B) Eliminación del antígeno en el transcurso de la respuesta inmunitaria

Los mismos resultados que se han descrito en el apartado anterior se obtienen con los mecanismos que hacen desaparecer el antígeno en el transcurso de una respuesta específica. La eliminación completa del antígeno es el método más eficaz de autolimitación de la respuesta inmunitaria.

C) Naturaleza química del antígeno

Según la estructura molecular del antígeno así será su poder inmunógeno, siendo los antígenos proteicos los de mayor capacidad y los lipídicos y los ácidos nucleicos los menos inmunógenos (en gran medida por su casi nula capacidad de unirse al CPH). Como se ha comentado anteriormente, las proteínas estimulan respuestas inmunitarias completas, con la participación de linfocitos T e inmunoglobulinas tipo IgG, IgA o IgE de gran afinidad, mientras que la mayoría de los polisacáridos sólo estimulan IgM y no generan células de memoria. Como propiedades que aumentan la inmunogenicidad de una sustancia se podrían citar el elevado peso molecular, la carga eléctrica o el que sean fácilmente degradables.

D) Vía de entrada del antígeno

Dependiendo de la vía de administración o de entrada de los antígenos así será la respuesta inmunitaria que desencadenen, hecho que se relaciona con las rutas que siguen en el organismo en las diferentes situaciones. Los antígenos que se administran por vía subcutánea o intradérmica tienen muchas posibilidades de inducir una respuesta específica, mientras que por vía oral o intravenosa se favorece la tolerancia. Por ejemplo, los antígenos que entran por vía oral generan linfocitos Th2 con actividad supresora específica.

E) Cantidad de antígeno

La cantidad de un antígeno también es importante para regular la respuesta. Aunque la dosis óptima de inmunización a un antígeno varía en cada caso, en general las dosis altas y repetitivas de un mismo antígeno favorecen la inducción de tolerancia.

3) Otros mecanismos de control de la respuesta inmunitaria

En este último bloque se incluye una serie de mecanismos de control capaces de actuar en cualquier tipo de respuesta inmunitaria, con independencia del antígeno que lo provoca.

A) Inducción de apoptosis en las células activadas

Tras el encuentro con el antígeno toda una serie de células inmunitarias se activan, como se ha ido comentando a lo largo de este capítulo. Esa activación, que en el caso de los linfocitos conduce también a proliferación, debe ser controlada, ya que la potente actividad biológica de las células del sistema inmunitario puede poner en peligro la

integridad del organismo si se mantiene activa de forma indefinida. Para evitarlo, las células inmunitarias tras su actuación son destruidas por apoptosis, fenómeno en el que se encuentran implicadas las moléculas de Fas y FasL, que se expresan en mayor cantidad tras la activación.

B) Regulación por el receptor del fragmento Fc (FcR) de las inmunoglobulinas

La ocupación del FcR de los linfocitos B por un complejo antígeno-anticuerpo es capaz de inhibir la activación de estas células. Esta inhibición se atribuye a la interacción simultánea del anticuerpo con la Ig de membrana y con el FcR, entre los que forma un puente. Parece ser que esa ocupación del FcR bloquea la generación de segundos mensajeros, como el calcio intracelular o los fosfatidil inositoles, lo que origina la inhibición de la célula B.

C) Regulación por la secreción de formas solubles de las moléculas de membrana

Cuando se produce la activación celular que caracteriza al proceso inflamatorio, previamente descrito, hay un aumento en la expresión de moléculas, como receptores de citoquinas y moléculas de adhesión, y en paralelo suele darse una secreción de formas solubles de algunas de ellas (IL-2 R, ICAM-1, VCAM-1 y las selectinas E y L). Estas formas solubles pueden unirse a sus respectivos ligandos bloqueando la función de las moléculas de membrana o la de los factores estimuladores solubles.

D) La comunicación neuroinmunoendocrina

El sistema inmunitario se considera actualmente un sistema regulador del organismo que trabaja en todo momento en íntima comunicación con los otros sistemas reguladores, el nervioso y el endocrino. Hoy se sabe que las células de los tres sistemas comparten receptores para los mediadores típicos de los otros y pueden sintetizar dichos mediadores. Así, en las células del sistema nervioso, en las del endocrino y en las inmunitarias hay receptores para neurotransmisores, hormonas y citoquinas, y en los tres se encuentran esos mediadores. De hecho, se ha comprobado que los leucocitos producen neurotransmisores y hormonas y que las células nerviosas pueden producir citoquinas típicas de los leucocitos. Además, los mediadores neuroendocrinos afectan a la función inmunitaria, y las citoquinas modifican funciones nerviosas y endocrinas. De este modo, la homeostasis corporal se mantiene gracias a un macrosistema regulador: el neuroinmunoendocrino. En función de la existencia de esa comunicación es posible comprender científicamente toda una serie de hechos observados en la vida cotidiana, como son que las situaciones de depresión, estrés emocional o ansiedad, provocadas por ejemplo por la pérdida del trabajo o de un ser querido, entre otras, se acompañan de una mayor propensión a padecer desde procesos infecciosos hasta cánceres o enfermedades autoinmunitarias, lo que supone que el sistema inmunitario se encuentra alterado. Por el contrario, las situaciones agradables nos ayudan a superar las enfermedades de base inmunitaria. Por otra parte, se ha confirmado que las activaciones del sistema inmunitario, como puede suceder en un proceso infeccioso, modifican la funcionalidad del sistema nervioso, lo que origina cambios psicobiológicos (humor, sueño, apetito, libido, etc.) e incluso puede llevar, en algunas situaciones extremas, a estados psicóticos; también se produce una alteración de las respuestas endocrinas. Se ha indicado que el sistema inmunitario es el receptor corporal de los estímulos que se pueden denominar "no cognitivos", esto es, una infección, la malignización tumoral, etc. De igual manera, el sistema neuroendocrino lo es de los estímulos "cognitivos" como la luz, el sonido, etc. Cuando se recibe un tipo u otro de estímulo, cada sistema responde al suyo, pero también se lo comunica al otro. Esta comunicación se puede ejemplarizar con una situación de estrés emocional. La situación de estrés es recibida por el sistema neuroendocrino, de modo que se activa el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y se liberan glucocorticoides, los cuales, además de preparar el organismo para esa situación, informa a las células inmunitarias de la misma, y estas células responden activando unas funciones e inhibiendo otras.

El sistema nervioso y el sistema endocrino están conectados anatómica y funcionalmente con el sistema inmunitario. De hecho, todos los órganos inmunitarios y las diferentes localizaciones de las células del sistema defensivo se encuentran inervadas y por ello, los neurotransmisores pueden alcanzar a las células inmunitarias. Además, estas células circulan por la sangre o están en localizaciones irrigadas, pudiendo contactar con todo tipo de hormonas, mediadores que regulan la función inmunitaria. Aunque actualmente se conocen muchos de los efectos que causan en las células inmunitarias un gran número de neurotransmisores y hormonas, todavía no se conoce bien la regulación ejercida por los mismos. Se puede indicar que los efectos son activadores o inhibidores dependiendo del mediador, de su concentración, del estado de la célula inmunitaria, de su localización, etc.

Esta regulación neuroendocrina que tiene el sistema inmunitario puede explicar la heterogeneidad de las respuestas funcionales del mismo, incluso entre sujetos de una misma población, ya que el estado emocional del individuo, la edad, la estación del año, el momento del día y toda otra serie de circunstancias, como el estado nutricional o el grado de actividad física y mental que se desarrolle, van a influir en el estado inmunitario que se manifieste.

FILOGENIA Y ONTOGENIA DEL SISTEMA INMUNITARIO

Filogenia: evolución de la inmunidad

Los mecanismos inmunitarios siempre discriminan entre estructuras propias (que hay que respetar) y extrañas

(que deben ser eliminadas). La inmunidad innata se basa simplemente en mecanismos de ese tipo; la inmunidad adquirida incorpora mecanismos de diversidad, especificidad y memoria. En función de estos datos es fácil entender que la inmunidad innata sea el mecanismo de defensa frente a los microorganismos filogenéticamente más antiguo, y que se encuentre presente en todos los seres pluricelulares. La fagocitosis es uno de los mecanismos defensivos más primitivos, ligado a la discriminación entre lo propio y lo ajeno. De hecho, seres unicelulares como la ameba lo presentan, y en los animales más sencillos ya aparecen células especializadas en la fagocitosis de partículas extrañas. Las opsoninas no específicas, similares a lectinas, que favorecen la fagocitosis, ya aparecen en invertebrados.

La inmunidad adaptativa, mediada por los linfocitos T y B, surge en los vertebrados gnatóstomos (peces con mandíbula), ya que en vertebrados más primitivos (ciclóstomos, no mandibulados) no se han podido demostrar la existencia de genes de inmunoglobulinas, y lo mismo sucede con los complejos principales de histocompatibilidad. Esta inmunidad adaptativa se superpone a la innata para mejorar la defensa del huésped frente a los microorganismos. Así, es en los vertebrados donde aparecen los elementos principales implicados en la respuesta inmunitaria: los linfocitos, las inmunoglobulinas, los TCR y los antígenos del CPH, siendo en estos animales en los que se dan los fenómenos de memoria, diversidad y especificidad que caracterizan a la respuesta defensiva más evolucionada. Estos elementos inmunitarios y su capacidad funcional van adquiriendo más complejidad en los vertebrados al ir avanzando en la escala evolutiva, y alcanzan su máximo en las aves y los mamíferos.

Ontogenia del sistema inmunitario en el ser humano

Las células del sistema inmunitario se generan en la hematopoyesis y ésta, como ya se ha comentado en el capítulo correspondiente, aparece como tal en el hígado fetal en la 6a. semana y, posteriormente, desde la 10a. semana de gestación, en la médula ósea, aunque el hígado continúa con esta función hasta el 6o. mes. Los linfocitos B empiezan a aparecer entre las semanas 8a. y 9a., coincidiendo con el inicio de los factores del complemento. No obstante, las inmunoglobulinas séricas (IgM) no aparecen hasta el 6o. mes. Los linfocitos T se empiezan a generar en la 9a. semana de gestación, primero con receptores γ/δ y, posteriormente, en la 10a. semana, con receptores α/β.

El claustro materno representa un lugar privilegiado para el feto, aislado de agentes patógenos y antígenos externos. Por ello, al nacer se carece generalmente de memoria inmunológica y comenzará a adquirirse en los primeros meses tras el parto. No obstante, las IgG maternas, que son transportadas a través de la placenta, le proporcionan al recién nacido una inmunidad pasiva que le protege durante los primeros meses frente a las infecciones más comunes.

Ontogenia de los linfocitos en el adulto

Aunque hay diferencias entre la hematopoyesis del feto y del adulto, se comentarán sólo, y muy brevemente, las características generales del desarrollo ontogénico linfoide en el adulto. En este proceso, tanto el estroma como toda una serie de factores solubles tienen una gran importancia.

Los linfocitos T maduran en el timo a partir de los precursores que llegan a este órgano desde la médula ósea. En su paso desde la zona subcapsular del timo, en la que se sitúan las células derivadas de la médula ósea (CD3-, CD4-, CD8-, dobles negativas) a través de la zona cortical (CD3+CD4+CD8+, dobles positivas) y la medular (CD3+CD4+ y CD3+CD8+), los timocitos van pasando por sucesivos estadios de diferenciación y selección hasta llegar a ser células maduras vírgenes que salen del timo. Durante los primeros pasos del desarrollo tímico se dan cambios en la expresión de proteínas de membrana y se inicia el reordenamiento de los genes que constituyen las cadenas α y β del TCR. En esta primera fase los precursores tímicos se caracterizan por expresar CD44 y CD25 (cadena α del receptor de la IL-2), no expresar CD3, CD4 y CD8 y tener los genes del TCR en la configuración propia de la línea germinal. La diferenciación del linfocito T comienza con el reordenamiento de los genes de la cadena TCRβ, a la vez que se pierde la expresión de CD44, dándose dímeros TCRβ asociados con CD3. Ese reordenamiento génico dispara la expresión de CD4 y CD8, el proceso de exclusión alélica, y el reordenamiento de los genes de la cadena TCRα. Las células dobles positivas que expresan el complejo TCR$\alpha\beta$/CD3 constituyen la mayoría de los timocitos corticales. La exclusión recíproca de CD4 y CD8 marca el proceso siguiente de diferenciación, en el que se observa un aumento en la expresión de TCR/CD3 y la localización de los CD4 y CD8 en la zona medular del timo.

Los linfocitos B, en la diferenciación que experimentan en la médula ósea, pasan de la célula madre a la primera reconocible, la célula pro-B, en la cual ya se reagrupan los genes V de la cadena pesada (H) (VH-D-JH y VL-JL). Posteriormente pasan a las células pre-B-I (VH-DJH y VL-JL) y pre-B-II (VHDJH y VL-JL), en las que aparecen las cadenas pesadas μ en el citoplasma. En el siguiente paso, la célula B inmadura ya expresa IgM en la membrana y, la madura, IgM e IgD.

CAMBIOS CON EL ENVEJECIMIENTO EN EL SISTEMA INMUNITARIO

Con la edad todos los sistemas del organismo pierden capacidad funcional y, por tanto, también lo hace el sistema inmunitario, cuyo deterioro al envejecer se ha denominado "inmunosenescencia". Pero esto no significa que todas las capacidades funcionales de este sistema disminuyan. Hay capacidades que se encuentran incluso estimuladas, por lo que se ha indicado que con el envejecimiento lo que tiene realmente lugar es una "reestructuración" del sis-

tema inmunitario. Aunque existe todavía cierta controversia, parece aceptado que al envejecer, disminuyen las capacidades funcionales que son más beneficiosas, como pueden ser la respuesta proliferativa a los antígenos o la actividad NK frente a células tumorales, mientras que aumentan las que podrían resultar perjudiciales al activarse en exceso, como es el caso, por ejemplo, de la liberación extracelular de radicales libres de oxígeno o la de citoquinas proinflamatorias como el TNFα. Un hecho que demuestra el importante papel del sistema inmunitario en la salud y la longevidad de los individuos es que los centenarios suelen tener una funcionalidad de sus leucocitos perfectamente conservada y semejante a la de los adultos. De hecho, se ha propuesto la valoración de diversos parámetros de función inmunitaria como marcadores de "edad biológica" y, por consiguiente, de longevidad, y se ha comprobado que individuos que en esos parámetros presentan valores propios de una edad biológica mayor mostraron una menor esperanza de vida.

El por qué se producen esos cambios en la funcionalidad inmunitaria al envejecer parece deberse al mismo hecho que subyace al envejecimiento de las otras células del organismo, esto es, el estrés oxidativo que se va produciendo en las células inmunitarias con el paso del tiempo. Además, la necesidad que tiene el sistema inmunitario de producir ROS y compuestos oxidantes e inflamatorios para poder cumplir su papel funcional le hace estar directamente implicado en la oxidación/inflamación (no se debe olvidar que la oxidación y la inflamación son procesos coincidentes en lo que respecta a los factores y mecanismos implicados en los mismos) que tiene lugar con el envejecimiento. De este modo, si bien la teoría inmunitaria del envejecimiento (la cual atribuye este proceso al deterioro inmunitario) no es válida para explicar la causa del mismo, sí podría ser que los cambios que experimenta con la edad este sistema tengan una enorme incidencia en la oxidación/inflamación que aparece al envejecer. Se podría decir que, con el envejecimiento, teniendo como base el estrés oxidativo, se produce un deterioro de la respuesta funcional del sistema nervioso, de la del endocrino y de la del inmunitario, así como de la comunicación entre los sistemas reguladores (en concreto, las células inmunitarias parecen incapaces de responder de igual manera que en el adulto a la presencia de neurotransmisores y hormonas). Esto conduce al fallo homeostático que conlleva el aumento de la morbilidad y la mortalidad que tiene lugar con la edad.

BIBLIOGRAFÍA

Abbas AK, Litchtman AH, Pober JS. *Inmunología Celular y Molecular,* 4ª ed. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana, 2002.

Ader R, Felten DL, Cohen N. *Psychoneuroimmunology*, Londres, Academic Press, 2001.

Benjamini E, Coico R, Sunshine G. *Immunology. A Short Course,* 4ª ed. USA, Wiley-Liss, 2000.

Celada A . *Inmunología Básica,* 1ª ed. Barcelona, Labor SA, 1994.

Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J. *Immunology,* 1ª ed. New York, Freeman and Company, 2003.

Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Inmunobiología,* 2ª ed. Barcelona, Masson, 2003.

Kuby J. *Immunology*, 4ª ed. New York, Freeman and Company, 2003.

Marcos A. *Actualización en Nutrición, Inmunidad e Infección,* 1ª ed. Madrid, Panamericana, 2004.

Paul W. *Fundamental Immunology,* 2ª ed. New York, Raven Press, 1989.

Peña J. *Inmunología*. Madrid, Pirámide, 1998.

Roitt IM, Delves PJ. *Inmunología. Fundamentos,* 10ª ed. Buenos Aires, Panamericana, 2003.

Sánchez-Pérez M. *Introducción a la Inmunología Humana,* 1ª ed. Madrid, Síntesis, 2000.

Zapata AG, Cooper EL. *The Immune System: Comparative Hystophysiology,* 1ª ed. England, Wiley & Son. Chichester, 1990.

Capítulo 23

Fisiología de la hemostasia

Luis Antonio Meillón García

- Hemostasia. concepto
- Formación del coágulo o reacciones procoagulantes
- Fisiología plaquetaria (hemostasia primaria)
- Coagulación plasmática (hemostasia secundaria)
- Fibrinólisis
- Endotelio y regulación fisiológica de la hemostasia
- Bibliografía

HEMOSTASIA. CONCEPTO

La hemostasia en el ser humano es un sistema complejo que bajo condiciones fisiológicas mantiene la sangre en estado líquido y que reacciona ante el daño vascular de una forma rápida y potente, pero limitada exclusivamente al sitio de la lesión vascular. De esta forma, puede evitarse la pérdida sanguínea mediante la formación de un coágulo sin ocasionar la diseminación del trombo lejos del lugar donde es necesario para "sellar" la discontinuidad vascular.

En este sistema existen tres elementos que fueron ya descritos en el siglo XIX por el eminente patólogo Rudolph Virchow: la sangre (con sus constituyentes celulares y solubles), la pared vascular y el flujo sanguíneo. De la interacción entre ellos resultan dos fuerzas con actividades opuestas: la primera tiende a la formación de un coágulo (reacciones procoagulantes), y la segunda evita dicha formación o facilita su destrucción (reacciones anticoagulantes o antitrombóticas).

Los componentes celulares y solubles de la sangre intervienen tanto en las reacciones procoagulantes (p. ej., plaquetas, leucocitos y factores de la coagulación) como en las reacciones anticoagulantes (lisis del coágulo o fibrinólisis y anticoagulantes fisiológicos).

La pared vascular es fundamental para la regulación de la hemostasia, ya que su cara interna o luminal está formada por las células endoteliales, las cuales participan de manera activa en el control de los activadores e inhibidores tanto de las reacciones procoagulantes como de las anticoagulantes o antitrombóticas. En circunstancias normales, el endotelio mantiene la fluidez de la sangre al favorecer la actividad antitrombótica y servir como barrera que separa la sangre de las capas más profundas de la pared vascular; sin embargo, esto no impide que, al ser estimulado o dañado, el endotelio desencadene una serie de reacciones procoagulantes locales que finalizan con la formación de un coágulo, el cual, por otro lado, permanece limitado al sitio del daño vascular porque el resto de las células endoteliales mantienen una actividad antitrombótica.

Finalmente, en vista de que la actividad del sistema hemostático ocurre en un líquido en movimiento, el flujo sanguíneo influye considerablemente para facilitar o disminuir las reacciones antes mencionadas, motivo por el cual su estudio (hemorreología, véase el Capítulo 17) está íntimamente relacionado con la fisiología y la patología de la hemostasia.

FORMACIÓN DEL COÁGULO O REACCIONES PROCOAGULANTES

Los mecanismos procoagulantes tienen como objetivos iniciales la activación de las plaquetas y la formación de trombina y, como última consecuencia, la conversión del fibrinógeno en fibrina para la formación del coágulo.

Tradicionalmente, la formación del coágulo se ha dividido en dos etapas: la hemostasia primaria o vascular-plaquetaria y la hemostasia secundaria o plasmática.

Aunque ambas etapas ocurren casi de forma simultánea, se analizará cada una por separado.

FISIOLOGÍA PLAQUETARIA (HEMOSTASIA PRIMARIA)

Su objetivo principal es la formación de un tapón hemostático inicial, el cual está constituido principalmente por plaquetas activadas o agregadas.

Al existir daño vascular, suele producirse vasoconstricción como una respuesta inicial; sin embargo, aunque esto favorece la formación del tapón hemostático, existen muy pocos datos de que tal vasoconstricción refleja sea importante para la hemostasia.

La interacción plaqueta-endotelio es fundamental en esta fase de la hemostasia.

Se analizará a continuación la fisiología plaquetaria y la función endotelial se describirá más adelante (véase Endotelio y *regulación fisiológica de la hemostasia*).

El primer estudio sistematizado de las plaquetas y su participación en la hemostasia se debe a Bizzozero en 1882. Las plaquetas son fragmentos celulares anucleados de 1-3 μm de diámetro que sirven como depósito para una gran variedad de moléculas que participan en la hemostasia.

Derivan de la fragmentación citoplásmica de los megacariocitos, y su producción está regulada estrechamente para mantener la cuenta plaquetaria en límites normales (véase el Capítulo 19, Hematopoyesis). La cifra normal de plaquetas oscila entre 140-440 $\times$ 10^9/L, pero varía según el método empleado (manual, semiautomatizado o automatizado), por lo que cada centro debe tener su propio intervalo de normalidad. Esta cuenta se refiere a las plaquetas circulantes, las cuales corresponden a 2/3 del total plaquetario, ya que una tercera parte de las plaquetas es secuestrada normalmente en el lecho esplénico. El volumen plaquetario varía de forma inversa con la cuenta plaquetaria y está influido por múltiples aspectos del método de medición. Su valor promedio es de 6-7 fl.

La supervivencia plaquetaria tiene un rango de 9-12 días, y su destrucción se lleva a cabo principalmente en el bazo.

Estructura funcional

Al microscopio óptico, cuando se usa la tinción de Wright, aparecen como corpúsculos ovales o redondos de color azul grisáceo con gránulos rojizos.

Cuando se emplea microscopia electrónica se pueden identificar varios componentes (Fig. 23.1), de los cuales los más importantes son:

Glucocáliz: Representa la porción más superficial y está compuesta por las glucoproteínas (Gp) plaquetarias (véase más adelante), así como diversos mucopolisacáridos y proteínas absorbidas del plasma. Contiene gran cantidad de ácido siálico, que le confiere una carga electrostática negativa.

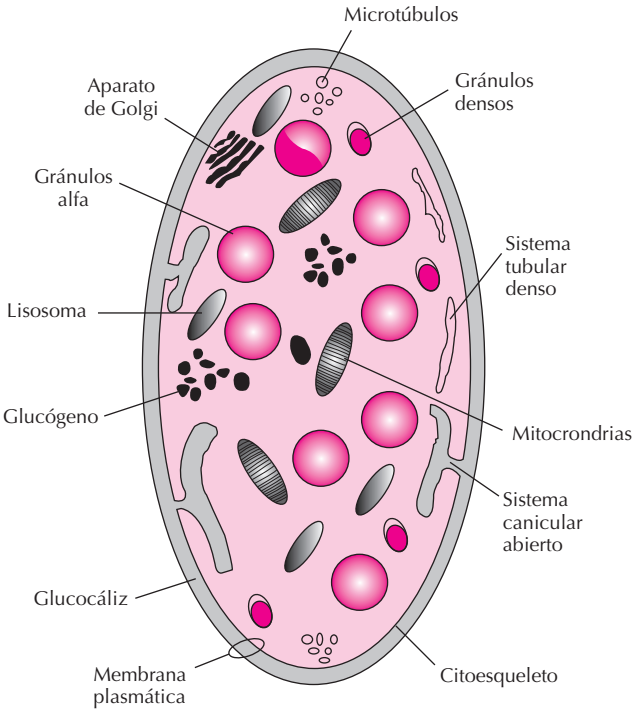


Figura 23.1. Componentes ultraestucturales de las plaquetas.

Membrana plasmática: Es una unidad trilaminar compuesta por una bicapa de fosfolípidos en la que están embebidos colesterol, glucolípidos y Gp.

Los fosfolípidos de carga negativa participan activamente en la actividad procoagulante (sobre todo la fosfatidilserina), y es por ello por lo que en la plaqueta en reposo se encuentran casi exclusivamente en la cara interna de la membrana, lo que impide su contacto con los factores plasmáticos de la coagulación. Al activarse la plaqueta, estos fosfolípidos aniónicos son expuestos en conjunto con las Gp en la superficie plaquetaria. La membrana puede formar microvesículas con actividad procoagulante.

Sistemas de la membrana: *1) sistema canalicular abierto:* es una red de vesículas y canales formados por invaginaciones de la membrana que se distribuyen en el citoplasma y se abren a la superficie. Están localizados muy cerca de los organelos de almacenamiento, por lo que el contenido de estos últimos puede verterse en este sistema canalicular durante la fase de secreción para alcanzar el exterior; *2) sistema tubular denso:* es un grupo de canales cerrados o microtúbulos formados por retículo endoplásmico que secuestran calcio ionizado para liberarlo cuando las plaquetas se activan. Su función es semejante a la del retículo sarcoplásmico del músculo.

Elementos del citoesqueleto: 1) citoesqueleto de la membrana: existe una red de filamentos cortos de actina por debajo de la membrana que estabiliza la forma discoide de la plaqueta en reposo o modifica dicha forma en las plaquetas activadas. Está unido a diversos componentes celulares, como moléculas traductoras de señales o Gp de la superficie, por lo que tiene una función fundamental en la integración de la activación plaquetaria; *2) microtúbulos:* forman una circunferencia por debajo de la membrana y contribuyen a la forma discoide de la plaqueta.

Organelos: 1) gránulos alfa: son los gránulos más numerosos. Contienen más de 20 proteínas, algunas de las cuales son transportadas desde el plasma, como: fibrinógeno, fibronectina, inmunoglobulinas, albúmina, etc., y otras son además sintetizadas por los megacariocitos, por ejemplo: el factor von Willebrand (fvW), el factor V y la trombospondina. La mayor parte de estas proteínas participa en la hemostasia. El factor 4 plaquetario y la betatromboglobulina son proteínas específicas de las plaquetas y pueden emplearse como marcadores de la activación plaquetaria; *2) gránulos densos:* su densidad electrónica deriva de su alto contenido en calcio. También contienen ADP, ATP y serotonina. La liberación de estos compuestos (en especial el ADP) durante la fase de secreción constituye un mecanismo importante de retroalimentación positiva para la agregación plaquetaria (véase más adelante); *3) otros organelos:* las plaquetas tienen mitocondrias y lisosomas con las mismas funciones que en otras células.

Formación del trombo plaquetario

Las plaquetas tienen un papel crítico en la hemostasia, centrado en: 1) mantenimiento de la integridad vascular; 2) interrupción inicial de la hemorragia mediante la formación del trombo plaquetario; 3) estabilización del trombo mediante la facilitación de la formación de fibrina (actividad procoagulante de la plaqueta); 4) retracción del coágulo.

La principal función de las plaquetas es "sellar" cualquier fuga sanguínea que pueda existir en la pared vascular, por lo que la señal de inicio es la exposición del subendotelio, el cual normalmente no está en contacto con las plaquetas.

La interacción vascular-plaquetaria se desarrolla en varias etapas: adhesión, activación-secreción y agregación.

Adhesión plaquetaria

Las plaquetas no se unen al endotelio intacto que no ha sido estimulado; sin embargo, pueden adherirse fácilmente al subendotelio debido principalmente a la presencia de diversas proteínas adhesivas que se encuentran por debajo de las células endoteliales y que interaccionan con las Gp de la superficie plaquetaria que funcionan como sus receptores.

El complejo glucoproteico Ib/V/IX (Gp 1B/V/IX) es de gran importancia para la adhesión plaquetaria al subendotelio mediante su unión al fvW. Este último se encuentra embebido en la matriz subendotelial y es producto de la secreción de las células endoteliales, pero también deriva del plasma y de los gránulos alfa plaquetarios durante la formación del trombo.

La importancia de estos dos elementos en la hemostasia se demuestra en los enfermos en los que existe deficiencia del fvW (enfermedad de von Willebrand) o de la Gp 1b/V/IX (síndrome de Bernard-Soulier), los cuales presentan una tendencia hemorrágica anormal.

La interacción GpIb/V/IX-fvW es particularmente importante para la adhesión en zonas de alto flujo/fricción (*shear stress* o fuerza de cizallamiento), al parecer porque en estos sitios suceden cambios en la conformación del mismo fvW y/o de la Gp Ib/V/IX.

Existen otras proteínas adhesivas, como por ejemplo colágeno, fibronectina, trombospondina, laminina o el mismo fibrinógeno/fibrina, que intervienen en conjunto con el factor von Willebrand y facilitan la adhesión plaquetaria al interactuar con sus respectivos receptores plaquetarios (Tabla 23.1).

La adhesión plaquetaria es un proceso pasivo, ya que la expresión del complejo Ib/V/IX existe incluso en las plaquetas no estimuladas. No obstante, también puede ser un fenómeno activo cuando depende de la interacción de la Gp IIb/IIIa con algunas proteínas adhesivas, ya que este receptor sólo interviene al activarse las plaquetas (véase más adelante).

Las proteínas de adhesión que se intercalan con la Gp IIb/IIIa tienen característicamente una secuencia de aminoácidos particular, Arg-Gli-Asp-Ser (RGDS), que reconoce el receptor Gp IIb/IIIa. Son ejemplos de proteínas con dicha secuencia la fibronectina, el factor von Willebrand, el fibrinógeno y la vitronectina.

Los eritrocitos son necesarios para el proceso de adhesión de las plaquetas al subendotelio, posiblemente porque las desplazan hacia la pared vascular. La cifra de hematíes, su tamaño y su deformabilidad se suman a otros parámetros, como las características geométricas del vaso y la naturaleza del flujo sanguíneo, para determinar la frecuencia y la fuerza con que las plaquetas son proyectadas contra la superficie subendotelial (fuerzas de cizallamiento).

La adhesión plaquetaria es fundamental para que las fases posteriores de la formación del trombo plaquetario ocurran normalmente.

Activación/secreción plaquetaria

Tras la adhesión, la activación plaquetaria puede iniciarse por una variedad de estímulos físicos o químicos. Los compuestos que activan las plaquetas, llamados agonistas, se unen a receptores específicos en la superficie plaquetaria; al ocupar el receptor, se producen señales a través del sistema de proteínas G, que es un grupo de proteínas ligadoras de compuestos de guanosina y que funcionan como transductores entre la ocupación del receptor y los eventos intracelulares que acompañan a la activación plaquetaria.

Los agonistas plaquetarios son diversos y comprenden nucleótidos como el ADP, aminas como la epinefrina y la serotonina, lípidos como las prostaglandinas, tromboxanos y factor activador plaquetario, así como proteínas como el

Tabla 23.1 Principales proteínas de la superficie plaquetaria

Familia génica	Nomenclatura	Ligandos	Función	Nº de moléculas en superficie
Integrinas	Gp IIb/IIIa	Fgn, vWf, Fn, Vn, TSP	Adhesión Agregación	40 000-80 000
	Gpla/IIa	Colágeno	Adhesión	1 000
	Gp Ic*/IIa	Fibronectina	Adhesión	1 000
	Gp Ic/IIa	Laminina	Adhesión	1 000
	αv/Gp IIIa	Vn, Fgn, vWf, Fn, TSP	Adhesión (?) Tráfico proteico (?)	100
Glucoproteínas Ricas en leucina	Gp Ib/IX	vWf, trombina	Adhesión (alto flujo) Activ. de trombina (?)	25 000
Inmunoglobulinas	PECAM-I	Heparina	Adhesión endotelio-plaqueta	8000
	FcγRII	Inmunocomplejos	Unión de inmunocomplejos	1 000
Selectinas	P-Selectina	Sialil-Le	Adhesión Leucocito-plaqueta	20 000
Relacionados con proteína G	Receptor de trombina	Trombina	Activación	1 800
	Receptor de tromboxano A_2	Tromboxano A_2	Activación	200
	Receptor α_2 adrenérgico	Epinefrina	Activación	250

Fgn = Fibrinógeno, TSP = Trombospondina, vWf = Factor von Willebrand, Fn = Fibronectina, vn = Vitronectina, FcgRII= Receptor II para la fracción Fc de la IgG.

colágeno y la trombina. Esta última es el agonista plaquetario más potente. También los estímulos físicos pueden activar a las plaquetas, ya que la misma adhesión puede iniciar la activación plaquetaria, sobre todo donde existe mayor fuerza de cizallamiento.

La activación plaquetaria se asocia con cambios en su forma, la estimulación de varias vías metabólicas, la expresión de la Gp IIb/IIIa y la inducción de la actividad procoagulante plaquetaria.

La activación de las fosfolipasas produce la liberación de fosfolípidos de la membrana plaquetaria, los que a su vez dan origen a metabolitos que desarrollan diversas funciones intracelulares que amplifican la activación plaquetaria y con ello producen mayor adhesión y agregación (Fig. 23.2).

Son dos las principales fosfolipasas que intervienen en la activación plaquetaria:

1) Fosfolipasa C: Actúa principalmente sobre el fosfatidil inositol bifosfato para dar origen a otros compuestos que favorecen la fosforilación de proteínas "contráctiles" de las plaquetas y la movilización de calcio. Ambos procesos son fundamentales para la expulsión del contenido de los gránulos alfa y densos (secreción plaquetaria), lo que favorece significativamente la agregación plaquetaria.

2) Fosfolipasa A2: Produce ácido araquidónico, que es el precursor de diversos endoperóxidos que dan lugar a las prostaglandinas y al tromboxano A2. Este último es un poderoso agonista que ocasiona agregación plaquetaria y vasoconstricción. Ésta es la vía metabólica en la que interviene el ácido acetilsalicílico para bloquear la enzima ciclooxigenasa (Fig. 23.2) y, con ello, evitar la formación de tromboxanos, lo que le confiere actividad antitrombótica.

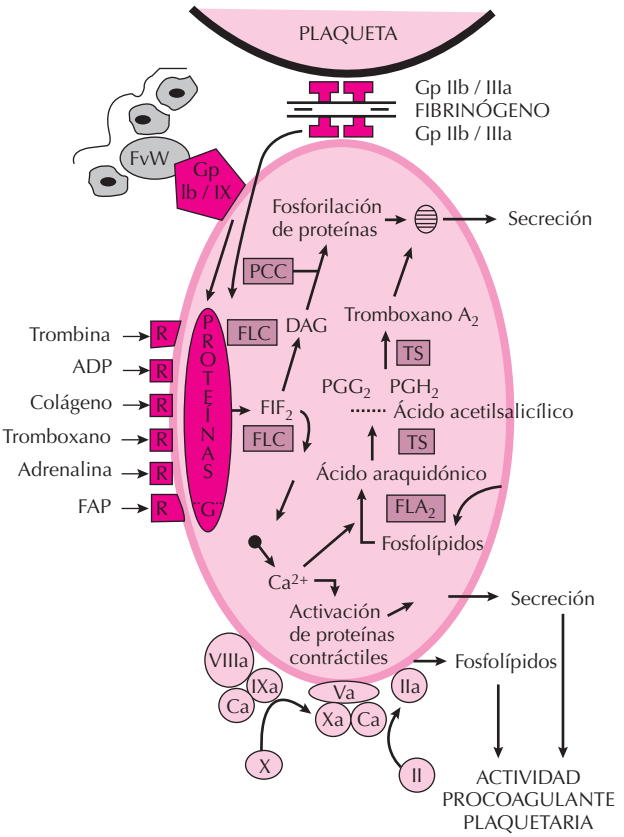


Figura 23.2. Adhesión, activación-secreción y agregación plaquetarias. DAG, diacilglicerol; CO, ciclooxigenasa; FAP, factor agregante plaquetario; FIF_2, fosfatidil inositol bifosfato; FLC, fosfolipasa C; FLA_2, fosfolipasa A_2; FVW, factor von Willebrand; IF_3, inositol trifosfato; PCC, proteína quinasa; R, receptor; TS, tromboxano-sintetasa.

De forma simultánea a los eventos bioquímicos mencionados, las plaquetas experimentan cambios en su forma debido a las interacciones del citoesqueleto con las glucoproteínas y organelos intracelulares. De esta manera, pasan de ser discos a ser esferas para posteriormente desarrollar prolongaciones a manera de seudópodos, proceso al que se ha llamado "metamorfosis viscosa" porque se acompaña de una mayor capacidad de adhesión y agregación plaquetarias.

Agregación plaquetaria

Al activarse las plaquetas, la Gp IIb/IIIa presenta un cambio en su conformación que le permite interactuar con las moléculas de fibrinógeno. Este hecho es primordial para la agregación plaquetaria, ya que, independientemente del estímulo que active las plaquetas, la unión de unas plaquetas con otras se produce mediante el enlace de sus Gp II/IIIa empleando como puente el fibrinógeno (Fig. 23.2). Para que la Gp II/IIIa sea funcional requiere la presencia de iones de calcio, que mantienen unidos a los componentes del complejo. La Gp IIb/IIIa se une además a otras proteínas adhesivas, por lo que participa también en la adhesión. En condiciones de alto flujo/fricción, tanto la adhesión como la agregación plaquetarias dependen de la interacción de las Gp Ib y IIb/IIIa con el fvW, en tanto que el fibrinógeno/fibrina tienen sólo una función estabilizadora del coágulo. Recientemente, se ha propuesto incluso que el crecimiento de un trombo plaquetario por adición de plaquetas requiere también de la Gp Ib/fvW en sitios de alto flujo/fricción.

La importancia del complejo Gp IIb/IIIa se pone de manifiesto en los enfermos con trombastenia de Glanzmann, en los que esta Gp se encuentra disminuida y produce una enfermedad hemorrágica. Asimismo, con el empleo de anticuerpos monoclonales contra esta Gp se logra un efecto antiagregante muy eficaz, por lo que se usan como tratamiento antitrombótico.

Durante la activación y la agregación plaquetarias ocurren varios hechos que facilitan las reacciones procoagulantes de la fase plasmática y que se conocen como actividad procoagulante plaquetaria; ésta comprende varios mecanismos, algunos de ellos aún objeto de controversia:

a) Reorientación de los fosfolípidos de la membrana: Al activarse las plaquetas, los fosfolípidos con carga nega-

tiva (p. ej., fosfatidil serina) se trasladan de la capa interna a la capa externa y funcionan como superficie sobre la que se llevan a cabo varias reacciones procoagulantes de la fase plasmática de la hemostasia.

b) Sitios de acoplamiento de factores de coagulación: Los factores VIIIa y Va se depositan sobre la superficie de las plaquetas activadas y pueden servir como receptores para los factores IXa y Xa, respectivamente. Esto aumenta la producción de factor Xa y de trombina al incrementar la velocidad de la reacción y al protegerlos de sus inhibidores.

c) Formación de micropartículas plaquetarias: Entre otras características, son ricas en factor Va y favorecen la exposición de fosfolípidos de carga negativa.

A estos tres primeros mecanismos, íntimamente relacionados, correspondería lo que se conoce como factor 3 plaquetario.

d) Liberación de factores de coagulación desde los gránulos alfa: fibrinógeno, factor XI (el cual además es activado por las plaquetas), factor XIII, inhibidores como proteasa renina I y II, inhibidor de C-1, inhibidor de la vía del factor tisular, etc.

Las plaquetas participan también en la retracción del coágulo, que es importante tanto para consolidarlo como quizá para favorecer la reparación vascular. En este mecanismo retráctil también interviene la Gp IIb/IIIa.

En suma, después de la pérdida de la integridad vascular ocurre la adhesión inmediata de las plaquetas al subendotelio, con lo que éstas inician su activación y experimentan cambios en su forma, lo que facilita su extensión sobre la superficie dañada y la agregación de otras plaquetas. Al activarse y a través de segundos mensajeros (que producen la liberación del contenido granular plaquetario), se origina una reacción de amplificación que incrementa notablemente la agregación plaquetaria y la formación del trombo primario, el cual expresa gran actividad procoagulante en su superficie y favorece la interacción y la activación de los factores de la coagulación plasmática principalmente para la fase de propagación (véase más adelante).

COAGULACIÓN PLASMÁTICA (HEMOSTASIA SECUNDARIA)

La finalidad de esta fase de la hemostasia es generar la suficiente cantidad de trombina como para que el fibrinógeno se transforme en la cantidad de fibrina necesaria para formar el trombo.

Nomenclatura

A cada uno de los factores plasmáticos de la coagulación se les ha asignado un número romano de acuerdo con el orden cronológico de su descubrimiento (Tabla 23.2). Esta numeración representa a las formas inactivas; cuando se agrega el sufijo "a", se hace referencia al factor de coagulación activado (ejemplo: II = protrombina, IIa = trombina). La excepción a esta regla es el factor III o tromboplastina tisular. En un principio se enumeró también al factor VI, pero posteriormente se demostró que era sólo un producto intermedio del factor V y se eliminó de la lista para no alterar la numeración del resto de los factores. El factor IV corresponde a los iones de calcio.

Sistema procoagulante

El sitio de síntesis, codificación cromosómica, vida media, concentración plasmática y peso molecular de los factores de la coagulación, así como la traducción clínica que resulta de sus alteraciones (hemorragia y/o trombosis), aparecen en la Tabla 23.2.

La actividad procoagulante de este sistema puede dividirse en cuatro grupos de elementos: zimógenos o proenzimas, cofactores, fosfolípidos de carga negativa (aniónicos) y calcio.

Zimógenos: Los factores de la coagulación circulan normalmente en sus formas inactivas. Para que se activen, es necesario, en la mayoría de los casos, que un zimógeno sea modificado proteolíticamente. Tal proteólisis limitada deja al descubierto el sitio activo del zimógeno, que generalmente involucra al aminoácido serina; el zimógeno se convierte entonces en proteasa, y por ello se dice que los factores activados son proteasas de serina. La excepción es el factor XII, que también puede activarse por el contacto con una superficie a través de un cambio en su conformación. Los zimógenos participan activamente en la activación secuencial de las vías procoagulantes (véase más adelante), y son la precalicreína y los factores XII, XI, X, IX, VII y II.

Cofactores: Generalmente también se encuentran inactivos. Su función es la de localizar y catalizar la actividad proteolítica de las enzimas ("zimógenos activados") que participan en las vías procoagulantes. Su presencia es fundamental para que la actividad procoagulante pueda efectuarse con la intensidad y la velocidad suficientes y con ello se logre superar a los inhibidores fisiológicos. Tres factores son solubles: factor V, factor VIII y quininógeno de alto peso molecular. El factor tisular, en cambio, es una proteína integral de la membrana de una gran variedad de células.

Fosfolípidos aniónicos: Para que la activación de los zimógenos sea eficiente, debe existir una superficie sobre la cual puedan depositarse e interactuar. Esta superficie está constituida generalmente por fosfolípidos aniónicos de la membrana de las células endoteliales estimuladas, en las plaquetas activadas e incluso en la membrana de los leucocitos activados. La necesidad de contar con una superficie para la activación idónea de los zimógenos evita la activación de los mismos en la circulación y limita la formación de factores activados en el sitio donde se encuentran tales fosfolípidos, que es, precisamente, el lugar del daño vascular. Este concepto es particularmente significativo para los zimógenos cuya síntesis depende de

Tabla 23.2 Proteínas del sistema de coagulación plasmática

Proteína	Nombre propio	Síntesis	Cromosoma	Vida media (horas)	Concentración (μg/mL)	Peso molecular (dalton)	Manif. clínicas H	Manif. clínicas T
Factor I	Fibrinógeno	Hígado	4	72 -120	300 000	340 000	+	+
Factor II	Protrombina	Hígado (K)	11	67 - 106	100	69 000	+	-
Factor V	Proacelerina	Hígado Megacariocitos	1	12 - 36	0.2	350 000	+	+
Factor VII	Proconvertina	Hígado (K)	13	4 - 6	0.5	63 000	+	+
Factor VIII	Antihemofílico	Varios sitios (?)	X	10 - 14	0.1	267 000	+	-
Factor IX	Comp. de la Tbp del Plasma	Hígado (K)	X	18 - 40	5	55 000	+	±
Factor X	Factor Stuart	Hígado (K)	13	24 - 60	10	55 000	+	-
Factor XI	Antec. de la Tbp del plasma	Hígado	4	48 - 84	6	160 000	±	-
Factor XII	F. de Hageman	Hígado	5	52 - 60	30	80 000	-	+
Factor XIII	F. estabilizador de la fibrina	Hígado Megacariocitos	6 y 1	72 - 168	20	320 000	+	±
_____	Precalicreína	Hígado	4	?	40	–	–	–
_____	C. P. M. A.	Hígado	3	?	80	–	–	–

K= Síntesis dependiente de vitamina K. H= Hemorragia. T= Trombosis
Factor III = Tromboplastina tisular. Factor IV = Iones de calcio. Tbp = Tromboplastina
CAPM = Quininógeno de alto peso molecular.

la vitamina K, como el II, VII, IX y X, que son componentes primordiales del sistema procoagulante.

Calcio: Las mayor parte de las reacciones procoagulantes son dependientes del calcio. Esto se demuestra con el empleo de anticoagulantes *in vitro* cuyo mecanismo de acción es quelar el calcio, como el EDTA (ácido etilén-diamino-tetracético).

El fibrinógeno es el único factor que no pertenece a ninguno de los grupos previos, pero es fundamental para esta fase de la coagulación, ya que es el precursor de la fibrina.

Vías procoagulantes

La información inicial sobre la fisiología de la coagulación se obtuvo de estudios *in vitro*; sin embargo, aunque varios conceptos siguen aún vigentes y son aplicables para el médico clínico, otros resultan inadecuados para explicar la coagulación *in vivo*.

Complejos de activación: El concepto de activación secuencial o "en cascada" propuesto por McFarlane y por Davie/Ratnoff en 1964 sigue siendo parcialmente válido, porque es congruente con el mecanismo de amplificación procoagulante. Sin embargo, la información actual favorece la presencia de complejos de activación formados, como se señaló previamente, por el zimógeno o sustrato, el cofactor y la superficie celular. Estos complejos aumentan significativamente (10^5-10^6 veces) la velocidad de activación de los sustratos. La activación secuencial de estos complejos enzimáticos lleva finalmente a la formación de trombina. Existen principalmente tres complejos, que son: el de los factores VIIa/factor tisular, VIIIa/IXa y Xa/Va. A los dos primeros se les llama "diez-asas" porque escinden y activan el factor X, y al último se le llama protrombinasa porque activa la protrombina transformándola en trombina.

Localización de las reacciones procoagulantes: Para que la formación del trombo se lleve a cabo sólo en el sitio donde se requiere, es fundamental que las reacciones procoagulantes se desarrollen de forma localizada. Esto se logra gracias a que sólo el sitio dañado o activado del endotelio presenta actividad procoagulante, y es ahí donde se realiza el ensamble de los complejos de activación requeridos para la formación de trombina. El endotelio adyacente permanece con actividad anticoagulante, la cual limita la propagación del trombo a lugares más distantes.

Los factores dependientes de la vitamina K son especialmente importantes en la activación de la coagulación, y su función procoagulante depende en buena parte de su capacidad de localización o fijación sobre las membranas celulares. En la molécula de estos factores existe una porción llamada "Gla" compuesta por varios residuos de ácido glutámico que experimenta, durante su síntesis hepática, un proceso de gamma-carboxilación dependiente de la vitamina K. Esta porción Gla, al interactuar con los iones de calcio (Ca^{2+}), permite que estos factores se sitúen sobre los fosfolípidos de carga negativa. Este proceso es fundamental para la eficiencia catalítica de los complejos de activación, pues permite el "acercamiento" suficiente de unos factores con otros para que se lleve a cabo la proteólisis o activación (Fig. 23.3). Su importancia queda demostrada por el empleo de fármacos que, al interferir con la vitamina K, impiden la formación de este segmento "Gla" y tienen un efecto anticoagulante, como la warfarina y la acenocumarina. La unión de los zimógenos con sus cofactores es también fundamental para localizar y aumentar la eficiencia proteolítica de las reacciones.

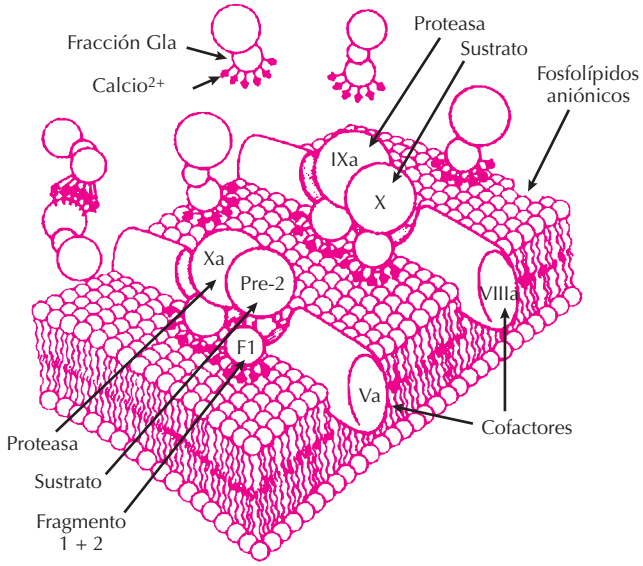


Figura 23.3. Formación de complejos para la activación del factor X y de la protrombina. Importancia de las fracciones Gla de los zimógenos dependientes de la vitamina K, así como participación de los cofactores (Va y VIIIa) y de la superficie fosfolipídica en el incremento y la localización de las reacciones procoagulantes.

Vía del factor tisular (vía extrínseca): Se describió con este nombre porque requiere la presencia de sustancias tromboplásticas procedentes de las capas subendoteliales o de tejidos extravasculares. Normalmente existen pequeñas cantidades de factor VIIa que mantienen con cierto grado de actividad el sistema procoagulante, en forma de una "precarga", pero que son neutralizadas por los mecanismos reguladores antitrombóticos y son irrelevantes desde el punto de vista fisiológico, excepto cuando entran en contacto con su cofactor, una proteína integral de la membrana llamada factor tisular (FT). El FT activa más factor VII para incrementar el complejo VIIa/FT. El FT se expone en el tejido extravascular, pero también en células intravasculares estimuladas, como las células endoteliales o los leucocitos. Por ello, el nombre de vía extrínseca es inexacto, y se la ha denominado *vía del factor tisular*, la cual ha sido analizada recientemente. El complejo factor VIIa/FT escinde al factor X para convertirlo en Xa, y por ello se ha denominado diez-asa extrínseca. Este complejo también puede activar al factor IX (véase *Interacción de las vías procoagulantes*), por el cual tiene mayor afinidad que por el factor X. El factor Xa, a su vez, puede activar al factor VII; la generación del factor VIIa por este último mecanismo es 24 veces mayor que la del complejo FT/VII.

Esta vía es bloqueada por un inhibidor (véase *Inhibidor de la vía del factor tisular*, más adelante), por lo que se requiere una cantidad determinada de FT para generar factor Xa y trombina (umbral de activación de la vía).

Sistema de contacto (vía intrínseca): En 1953, Biggs, Douglas y McFarlane describieron que la sangre, en ausencia de extracto tisular, era capaz de generar una actividad procoagulante por sí misma, es decir, poseía de forma intrínseca la capacidad de generar trombina y fibrina. Esta actividad recibió el nombre de vía intrínseca. Esta vía, más lenta que la extrínseca, se inicia con la activación del factor XII en el momento en que la sangre entra en contacto con el endotelio lesionado o con una superficie cargada negativamente (cristal, caolín, etc.), y por eso se le llama actualmente *sistema de contacto*. No se conoce con precisión el mecanismo de activación del factor XII, el cual ejerce una acción proteolítica sobre el factor XI, activándolo a través del complejo factor XIIa/quininógeno de alto peso molecular (CAPM)/precalicreína en presencia de iones de calcio. El factor XIa activa entonces al factor IX mediado por calcio y el CAPM (véase Fig. 23.5). Esta reacción puede llevarse a cabo en la fase fluida o sobre una superficie de fosfolípidos.

La función del factor IXa es activar al factor X al integrarse el complejo llamado "diez-asa" intrínseca, formado por los fosfolípidos aniónicos, el calcio y un cofactor, el factor VIIIa que acelera significativamente la activación del factor X (Fig. 23.3). Esta vía tiene un sistema de amplificación a través de la conversión de la precalicreína en calicreína que efectúa el factor XIIa. La calicreína a su vez activa más factor XII para incrementar la reacción.

En el sistema de contacto, la generación del factor XIIa y de la calicreína es importante porque activa otros sistemas enzimáticos diferentes al de la coagulación, pero que tienen una estrecha relación con el proceso de inflamación y el tono vascular (Fig. 23.4). Sin embargo, su relevancia en las reacciones procoagulantes es dudosa, ya que los individuos con deficiencia del factor XII, precalicreína o quininógeno de alto peso molecular no tienen enfermedad hemorrágica a pesar de cursar con tiempos de

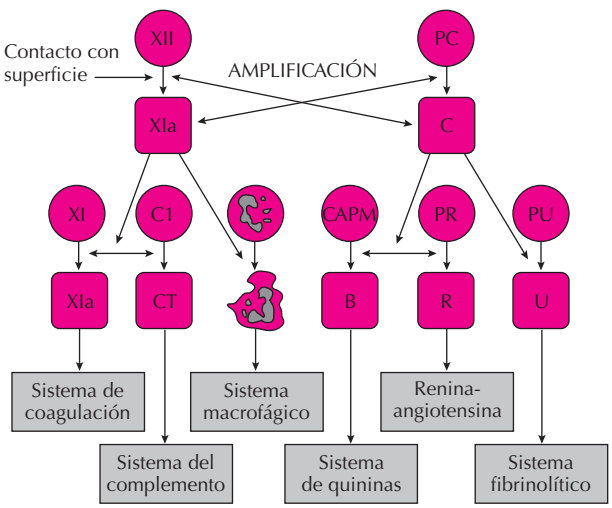


Figura 23.4. Relación del sistema de contacto con otros sistemas enzimáticos. C1, complejo C1 del complemento; PR, prorrenina; PC, precalicreína; CT, complejo C1 activado; R, renina; C, calicreína; CAPM, quininógeno de alto peso molecular; PUQ, prouroquinasa; BQ, bradiquinina; UQ, uroquinasa.

coagulación *in vitro* muy prolongados. Por ello, se considera una vía accesoria. No obstante, puede tener una participación significativa en ciertos casos de coagulación intravascular diseminada y en la cirugía que requiere circulación extracorpórea.

Vía común: Independientemente de si proviene del complejo VIIa/factor tisular o del complejo IXa/VIIIa/fosfolípidos, el factor Xa tiene como función activar a la trombina. En esta reacción es donde está mejor demostrada la importancia de la formación de complejos para obtener la eficiencia catalítica óptima (véase Fig. 23.3). El grado de activación de la protrombina por el complejo activador de protrombina o protrombinasa (factor Xa + factor Va +fosfolípidos aniónicos + calcio) es 300 000 veces mayor que el del factor Xa aislado. Al activarse, la protrombina libera el fragmento 1 + 2 que es un péptido que puede usarse como marcador molecular de su activación.

Interacción de las vías procoagulantes: Tradicionalmente se consideró que la activación de cada una de las vías previamente descritas era independiente y que tenían un punto final común que era la formación de factor Xa, de tal forma que la cantidad de Xa era la suma de lo generado por cada vía en forma aislada.

Osterud y Rapaport demostraron en 1977 que el complejo catalítico VIIa/factor tisular (vía extrínseca) activa no solamente al factor X, sino también al factor IX (vía intrínseca), por lo que ya no se mantuvo más la idea de que cada vía intervenía aisladamente (Fig. 23.5). También se han demostrado interacciones adicionales de menor importancia, como la activación del factor VII por el XIIa o el IXa, entre otras.

Amplificación de las reacciones procoagulantes: La trombina que se genera es la enzima con la mayor capacidad procoagulante, debido a la variedad de efectos de retroalimentación positiva que tiene.

a) La trombina activa los dos cofactores, factor V y factor VIII, que son primordiales para incrementar la eficiencia catalítica y generar, a su vez, mayor cantidad de trombina y actividad procoagulante (Fig. 23.5).

b) También es un poderoso agonista para activar a las plaquetas, que aportan diversos compuestos procoagulantes.

c) Finalmente, la trombina puede activar al factor XI y provocar con ello mayor producción de factor Ixa, que incrementará el factor Xa y la trombina. La función del factor XIa queda entonces limitada a un mecanismo de amplificación de las vías procoagulantes (fase de propagación), por lo que su deficiencia produce una tendencia hemorrágica leve o a veces nula. El factor Xa también amplifica las reacciones procoagulantes al activar al factor VII y al factor IX y, cuando está unido a membranas, activa además a los cofactores V y VIII (Fig. 23.5).

La capacidad de generación de trombina se considera actualmente como el elemento pivote tanto en las enfermedades hemorrágicas (generación de trombina deficiente) como en las trombóticas (generación exagerada de trombina).

Coagulación e inflamación: la activación del sistema hemostático está íntimamente ligada al desarrollo de actividad inflamatoria. La activación de diversas proteasas de serina también origina efectos intracelulares que son mediados por los receptores de proteasas de serina activados (PAR) y que constituyen la unión entre la actividad

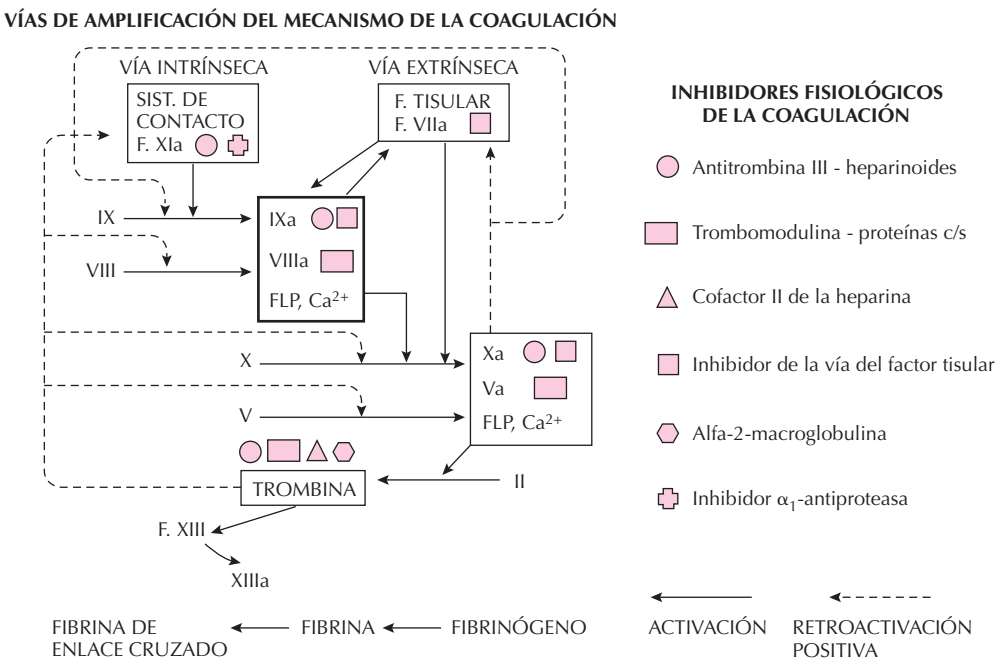


Figura 23.5. Vías plasmáticas procoagulantes y antitrombóticas. Interacciones, mecanismos de ampliación e inhibición.

hemostática y la inflamación. La actividad procoagulante promueve la inflamación, mientras que los mecanismos antitrombóticos, como por ejemplo la vía de la proteína C, favorece una actividad antiinflamatoria.

Teoría actual de la coagulación plasmática

Tanto el hecho de que las deficiencias de algunos factores del sistema de contacto no produjeran hemorragia como la demostración de que la vía del factor tisular podía activar directamente al factor IX favorecieron el concepto de que el inicio de la coagulación tiene lugar, en condiciones fisiológicas, a través de la vía del factor tisular, el cual, al exponerse únicamente en el sitio del daño vascular, asegura que la actividad procoagulante se limite.

Existe suficiente base experimental para afirmar que el complejo VIIa/FT es el que generalmente inicia la coagulación *in vivo* (fase de iniciación), ya que el daño vascular origina la exposición de factor tisular en cantidades suficientes para que en unión con el factor VIIa generen factor Xa y trombina. Sin embargo, la coagulación no puede depender solamente de esta vía, ya que al generarse el factor Xa se manifiesta un inhibidor que rápidamente inactiva tanto al factor Xa como al VIIa. Este compuesto se conoce como inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT). Por lo tanto, la generación de trombina en esta fase es pequeña (generalmente < 90% del total de la trombina generada).

Bajo estas circunstancias, cantidades adicionales del factor Xa y trombina sólo pueden obtenerse por la vía del factor IXa. Esto ocurre porque el complejo VIIa/factor tisular parece tener mayor afinidad por el factor IX que por el X y, además, porque el complejo IXa/VIIIa tiene mayor eficiencia que el complejo VIIa/factor tisular para activar al factor X. Todo lo anterior favorece que la mayor parte del factor Xa y de la trombina que se generan provenga del efecto del complejo IXa/VIIIa (fase de propagación). En esta fase se produce más del 90% de la trombina. Esto se demuestra en los pacientes con deficiencias de los factores VIII y IX porque cursan con una tendencia hemorragípara clínicamente importante (hemofilias A y B, respectivamente). La generación insuficiente de factor Xa en la deficiencia de los factores VIII y IX sólo puede ser compensada a través del complejo VIIa/FT cuando se emplean concentraciones suprafisiológicas de factor VIIa recombinante con fines terapéuticos.

Por otro lado, el factor Xa por retroalimentación positiva activa al factor IX y al factor VII, pero nuevamente este último es inhibido por el IVFT. En cambio, el factor IXa aumenta su eficiencia catalítica, ya que la trombina formada inicialmente activa al factor VIII y este cofactor incrementa aún más la capacidad del factor IXa para activar al X.

Nuevamente, la formación de factor Xa y por lo tanto, de la trombina, es mayor por la vía del complejo IXa/VIIIa. Pueden producirse cantidades adicionales de factor IXa por efecto del factor XI, que también se activa por la trombina (Fig. 23.6). Estudios recientes confirman lo anterior, ya que la generación de factor Xa por el complejo IXa/VIIIa/fosfolípidos es 50 veces mayor que el formado por el complejo VIIa/factor tisular.

En resumen, por analogía, podemos comparar la activación de la fase plasmática de la coagulación con un encendedor, en el cual la llama es la generación de trombina. De este modo, la chispa del encendedor sería el inicio de la coagulación por la vía del factor tisular con el complejo VIIa/factor tisular, que da origen al factor Xa y éste a la trombina; esta "chispa", aunque puede iniciar la llama, se apaga rápidamente por efecto del IVFT que neutraliza al VIIa y al Xa. Por lo tanto, se necesita que esta chispa encienda el gas o combustible del encendedor que mantendrá a su vez la llama encendida. El gas del encendedor sería el factor IXa que en unión del VIII y fosfolípidos generan suficiente factor Xa y mantienen el flujo de trombina.

Formación de la fibrina: La misión fundamental de la trombina es desarrollar una proteólisis limitada sobre el fibrinógeno soluble para convertirlo en fibrina insoluble. El fibrinógeno tiene 3 pares de cadenas: alfa, beta y gamma. Las cadenas alfa son rápidamente cortadas por la trombina, con liberación de un fragmento pequeño llamado fibrinopéptido A (FBP A), que puede emplearse como marcador molecular del efecto de la trombina sobre el fibrinógeno. A continuación, la trombina rompe la cadena beta y se desprende el fibrinopéptido B (FBP B). Al separarse los FBP A y B, la molécula restante de fibrinógeno se denomina monómero de fibrina, y tiene gran capacidad para unirse espontáneamente con otras moléculas semejantes y formar los polímeros de fibrina.

Los polímeros de fibrina forman una red que es el componente que da resistencia al coágulo. En un principio, la malla de fibrina es soluble, pero se hace insoluble por efecto del factor XIIIa. El factor XIII es una proteína de tipo transglutaminasa que se activa por la trombina, lo que ocurre de forma casi simultánea con la liberación del FBP A. El factor XIIIa desarrolla una función estabilizadora de la fibrina al crear enlaces covalentes, principalmente entre las cadenas gamma y alfa de los polímeros de fibrina. Este efecto es particularmente importante entre las regiones D de la fibrina, ya que son resistentes a la acción de la plasmina y permiten distinguir los productos de degradación de la fibrina de los del fibrinógeno (dímero D) (véase Degradación de la fibrina). El factor XIIIa no tiene actividad sobre el fibrinógeno. Además, el factor XIIIa une la alfa-2 antiplasmina al coágulo, con lo que lo protege de su degradación por la plasmina.

La remoción del FBP A sucede entre la fase de iniciación y la de propagación, es decir, cuando la cantidad de trombina generada es aún escasa. Por lo tanto, la formación del coágulo de fibrina ocurre cuando se ha generado solamente del 3-5% del total de la trombina que se producirá.

FIBRINÓLISIS

Una vez que el coágulo ha efectuado la función de evitar la fuga de sangre en el lugar del daño vascular, debe

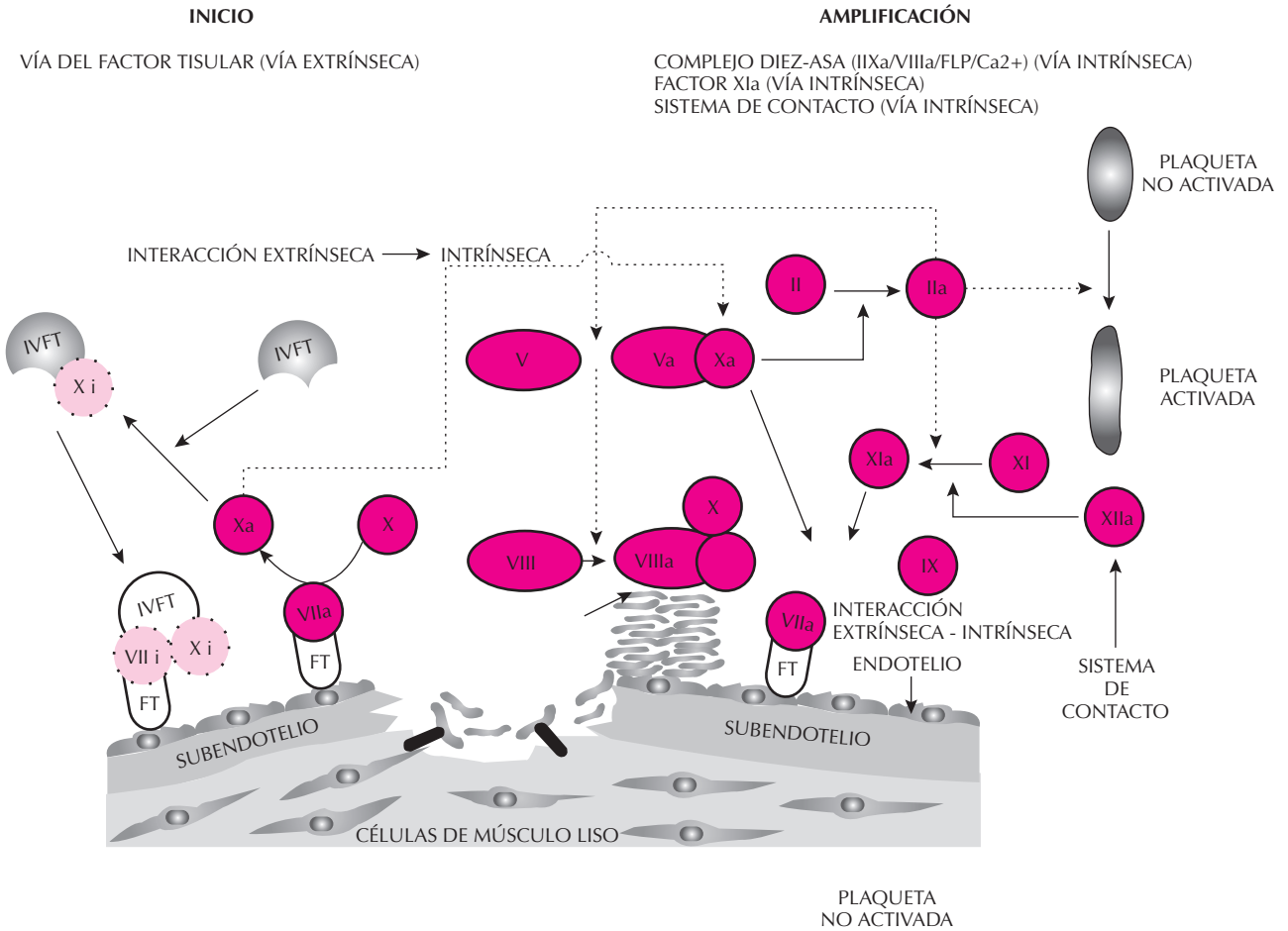


Figura 23.6. Teoría actual de la coagulación. La coagulación se inicia por la vía del factor tisular, pero debido a la activación del inhibidor de esta vía, son necesarias otras vías de amplificación (IXa/VIIIa/FL o XIa) para generar suficiente cantidad de factor Xa y trombina.

ser eliminado para restaurar totalmente la permeabilidad vascular, dejando en su lugar un endotelio normal que ya ha cubierto el sitio de la lesión.

Existe similitud entre el sistema procoagulante y el fibrinolítico. Al igual que el primero, el sistema de la fibrinólisis tiene como objetivo producir una enzima principal, la plasmina, mediante la activación de un sustrato, el plasminógeno. Existen activadores e inhibidores para la conversión de plasminógeno a plasmina, así como inhibidores para la propia plasmina, todo ello para mantener una regulación precisa en la elaboración y localización de la plasmina.

Plasminógeno: El hígado sintetiza el plasminógeno, que es un zimógeno glucoproteico de cadena única, con un peso molecular de 90 000 D, que circula en el plasma en una concentración de 21 mg/dL. Existen 2 formas que difieren en el extremo amino terminal: el glu-plasminógeno (tiene ácido glutámico) y el lis-plasminógeno (contiene lisina). El primero da origen al segundo por acción de la plasmina. El lis-plasminógeno es más activo y tiene mayor afinidad por la fibrina que el glu-plasminógeno. Ambos poseen cinco estructuras, llamadas bucles o *kringles* (por su semejanza con un pastel danés con ese nombre), que permiten su unión a varias proteínas como la fibrina a través de las regiones llamadas "de unión a lisina".

Diversos activadores pueden convertir el plasminógeno en plasmina mediante la escisión de la unión Arg 560 - Val 561, lo que confiere actividad proteolítica (proteasa de serina) al sitio activo del plasminógeno.

Activadores del plasminógeno: La activación de la fibrinólisis puede ocurrir, al igual que la coagulación, por las vías intrínseca (activada por contacto) y extrínseca (activada por tejidos). *Vía extrínseca:* Esta vía es la más importante. En condiciones fisiológicas, los principales activadores del plasminógeno son el t-PA (activador tisular del plasminógeno) y, en menor grado, la uroquinasa (Fig. 23.7). El t-PA se produce principalmente por las células endoteliales ante diversos estímulos como: trombina, factor Xa, estasis, epinefrina, hipoxia, etc. Su concentración plasmática es de 5 - 10 μg/mL. El t-PA tiene gran afinidad por la fibrina, y esta unión se ve incrementada en presencia de plasminógeno. La fibrina, a su vez, actúa como

cofactor y acelera la activación del plasminógeno por el t-PA de 200 a 400 veces.

La uroquinasa se encuentra en varios tejidos, incluido el endotelio. El zimógeno se llama prouroquinasa o uroquinasa de una cadena y se convierte en la forma activa o de doble cadena por efecto de la plasmina. La uroquinasa de una cadena puede además activarse en presencia de fibrina y, tal vez, por otras proteasas. El incremento en la activación del t-Pa y de la prouroquinasa por contacto con la fibrina asegura que la mayor actividad fibrinolítica se lleve a cabo precisamente sobre el coágulo. *Vía intrínseca:* El sistema de contacto (factor XII, factor XI, calicreína) puede activar directamente al plasminógeno. En este sistema, el activador más importante es la calicreína (véase Fig. 23.4). No se conoce su importancia fisiológica, pero es probable que no sea relevante.

Plasmina: Al convertirse el plasminógeno en plasmina adquiere una gran capacidad proteolítica que hidroliza las uniones arginina-lisina de diversas proteínas, entre las que la fibrina es la de mayor importancia fisiológica. Al degradarse la fibrina, deja al descubierto más residuos de lisina, que facilitan la unión y el contacto con el plasminógeno/plasmina y el t-PA, lo que favorece a su vez una mayor fibrinólisis. Por otro lado, al unirse la plasmina a la fibrina, se bloquea el sitio de unión a la α_2-antiplasmina, con lo que queda protegida de este inhibidor (véase más adelante). La plasmina también puede degradar los factores V y VIII. Su actividad es la misma con independencia de la vía que la active.

Inhibidores de la fibrinólisis: Los más importantes son el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), la α_2-antiplasmina (α2AP) y el inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina (TAFI). El PAI-1 inhibe la formación de la plasmina al unirse al t-PA y a la uroquinasa para constituir un complejo covalente uno a uno, lo que inhibe su actividad. Su concentración plasmática es de 5 μg/dL. Se ha aislado tanto del endotelio como de los gránulos alfa de las plaquetas. También inhibe la proteína C activada. Existen otros inhibidores producidos por la placenta (PAI-2), en la orina (PAI-3) y en los fibroblastos (proteasa-nexina I), pero el de mayor trascendencia en condiciones fisiológicas es el PAI-1. La fibrina inhibe la secreción endotelial del PAI-1 para favorecer la fibrinólisis.

La α2AP es una α_2-glucoproteína que inhibe proteasas séricas y reacciona rápidamente con la plasmina libre bloqueando su sitio activo. El plasma contiene 60mg/dL de este inhibidor, el cual también impide la unión del fibrinógeno a la red de fibrina al competir por los mismos sitios de unión a la lisina de la fibrina. La α2AP se une a las cadenas alfa de la fibrina por acción del factor XIIIa, lo que produce resistencia a la degradación de la fibrina insoluble por la plasmina.

La concentración plasmática de los inhibidores supera varias veces la de los activadores, lo que evita, en circunstancias normales, que la fibrinólisis sea sistémica.

Ha sido descrito recientemente un nuevo inhibidor de la fibrinólisis que es activado por la trombina, de donde deriva su nombre: inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina (TAFI, *thrombin-activable fibrinolysis inhibitor*). Disminuye la fibrinólisis al eliminar las lisinas carboxi-terminales de la fibrina, con lo que se evita la unión del plasminógeno y del t-PA a la fibrina. Esta última pierde así su función de cofactor para la activación del plasminógeno por el t-PA, con la resultante disminución en la generación de plasmina y menor fibrinólisis.

Degradación de la fibrina: La plasmina rompe las uniones arginina-lisina de la fibrina. La fibrina estable (con enlaces cruzados del factor XIII) se degrada más lentamente que la fibrina inestable, y sus productos de degradación son diferentes. La fragmentación de la fibrina

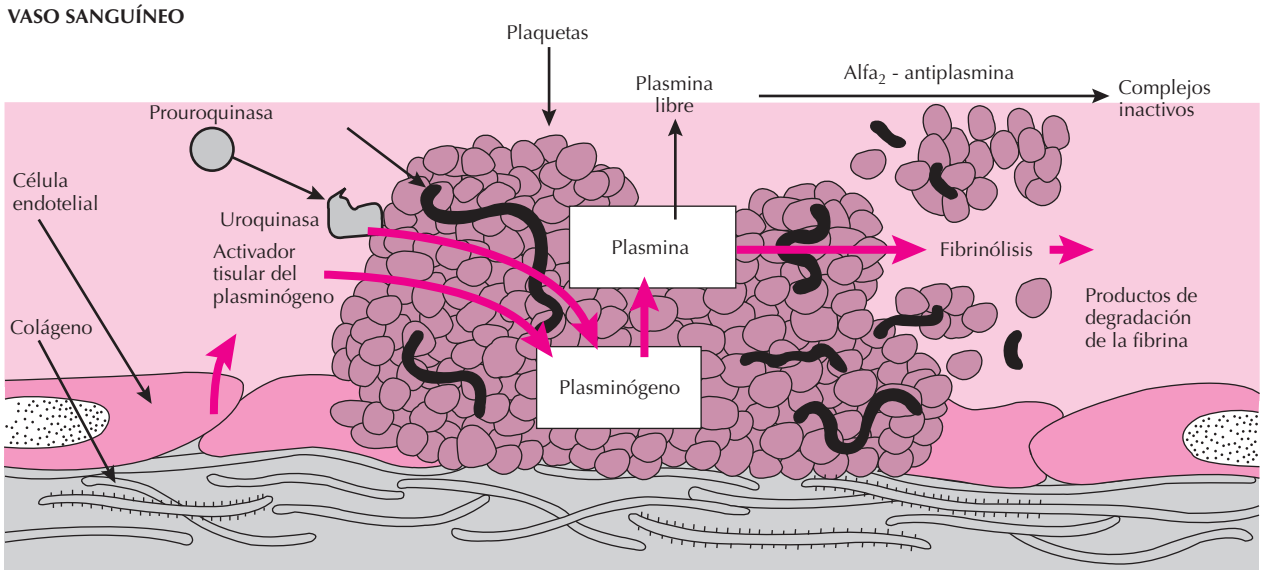


Figura 23.7. Fibrinólisis fisiológica.

sucede de forma progresiva, obteniéndose fragmentos cada vez más pequeños. Uno de los productos más pequeños de la fibrina estable es el dímero D, el cual puede medirse con técnicas inmunoenzimáticas y permite determinar si los productos de la degradación son de la fibrina con enlaces cruzados y no del fibrinógeno o de la fibrina inestable, ya que el dímero D no aparece en la degradación de estos dos últimos.

Regulación de la degradación de la fibrina: En circunstancias fisiológicas, la fibrinólisis es un proceso regulado con precisión. Se inicia con la unión de los *kringles* del plasminógeno a los grupos lisina de la fibrina. De esta manera, entra en contacto con sus activadores, en especial el t-PA que se ha unido a la fibrina. El plasminógeno se transforma en plasmina, la cual facilita la activación del plasminógeno directamente y a través de la generación del t-PA de doble cadena, lo que resulta en un mecanismo de amplificación. No obstante, al estar la plasmina "anclada" a la fibrina, queda limitado su efecto y además está parcialmente protegida de su inhibidor, la α_2-antiplasmina, que la inactiva lentamente para permitir la fibrinólisis local, pero evita, por otro lado, la fibrinólisis sistémica al inhibir rápidamente a la plasmina libre (véase Fig. 23.7). El TAFI reduce la fibrinólisis mientras exista trombina para asegurarse de que la fibrina no sea lisada antes de tiempo. Nuevamente, al igual que en el sistema procoagulante, existe un complejo de activación (plasminógeno-fibrina-activador tisular del plasminógeno) que permite localizar a la enzima proteolítica (plasmina) precisamente en el sitio del daño vascular. Existen otras sustancias que intervienen en la regulación en el sistema fibrinolítico, como la proteína rica en histidina, la lipoproteína a, la trombospondina y otras, pero su importancia fisiológica no está totalmente aclarada.

ENDOTELIO Y REGULACIÓN FISIOLÓGICA DE LA HEMOSTASIA

Reacciones anticoagulantes o antitrombóticas

La intensa actividad procoagulante generada por los múltiples mecanismos de amplificación ya mencionados debe ser contenida para evitar su propagación a distancia respecto del lugar donde ocurrió el daño vascular.

Para ello, existen diversas reacciones antitrombóticas que limitan tanto la actividad procoagulante plaquetaria como la plasmática.

Fase plaquetaria

En condiciones basales, el endotelio es intrínsecamente antitrombótico, ya que las plaquetas no estimuladas no se adhieren a él. Además, las células endoteliales sintetizan varios compuestos que son antiadhesivos o antiagregantes plaquetarios y que inducen vasodilatación:

Oxido nítrico: Es un potente vasodilatador e inhibidor de la adhesión y agregación plaquetarias. Interviene para mantener el tono basal vascular. Estos efectos son mediados por un incremento de la concentración del GMP cíclico plaquetario. Las células endoteliales lo sintetizan a partir de la L-arginina ante la presencia de múltiples agonistas como el ATP, la trombina, la bradicinina, la serotonina, etc. Actúa en concierto con la prostaciclina.

Prostaciclina: Se sintetiza en el endotelio a partir del ácido araquidónico. Estimula la adenil-ciclasa y origina un incremento del AMP-cíclico, lo que produce una inhibición de la función plaquetaria y vasodilatación. Su síntesis se induce cuando el endotelio es estimulado, y es mayor en los sitios de hiperflujo/fricción como lo es la microcirculación. Existe una gran variedad de agonistas fisiológicos, así como algunos fármacos antagonistas, como por ejemplo, el ácido acetilsalicílico. Las células endoteliales pueden convertir los endoperóxidos liberados por las plaquetas en prostaciclina.

Nucleótidos de adenosina: El endotelio tiene en su superficie ectoenzimas que metabolizan el ADP derivado de la activación plaquetaria y lo transforman en AMP y adenosina; esta última es un poderoso inhibidor de la función plaquetaria.

13-HODE: El ácido 13-hidroxi-octadecadienoico se sintetiza en el endotelio a partir del ácido linoleico y tiene una intensa actividad inhibitoria de la función plaquetaria, pero su efecto fisiológico no se ha aclarado.

Fase plasmática

En cada uno de los sitios en los que existe actividad procoagulante plasmática se han identificado diversos compuestos con efectos antitrombóticos que se conocen como inhibidores fisiológicos de la coagulación (véase Fig. 23.5). Los más importantes son los siguientes:

Antitrombina III (AT III): Es una α_2-glucoproteína plasmática que pertenece a la familia de las serpinas (*serine protease inhibitor*). Inactiva a la trombina y al factor Xa, así como a otras proteasas de serina, como los factores XIIa, XIa y IXa, entre otros. De esta forma, la AT III atenúa la generación y la actividad de la trombina. Para inactivar los factores de la coagulación depende de la formación de un complejo estequiométrico uno a uno con el sitio activo de los factores de la coagulación activados. Su capacidad inhibitoria se acelera intensamente al estar sobre la superficie endotelial, en la cual, bajo condiciones fisiológicas, entra en contacto con moléculas de glucosaminoglucanos, como el heparán sulfato, que actúan como cofactores para la AT III, modifican su conformación y aumentan dicha capacidad inhibitoria hasta 10 000 veces. La concentración plasmática promedio es de 140 μg/mL. Su importancia fisiológica queda demostrada por el hecho de que los individuos con deficiencia de AT III desarrollan trombofilia (aumento de la tendencia a experimentar trombosis).

Sistema de la trombomodulina/proteínas C y S: Está integrado por tres proteínas:

Trombomodulina (TM): Es una proteína integral de la membrana de las células endoteliales que forma complejos

uno a uno con la trombina, lo que produce: a) eliminación más rápida de la trombina, b) disminución de sus efectos procoagulantes y c) incremento de la activación de la proteína C. Su efecto es máximo en la microcirculación, en donde existe una mayor superficie endotelial en contacto con la circulación.

Proteína C: Es un zimógeno cuya síntesis hepática depende de la vitamina K y, por lo tanto, tiene residuos Gla que se unen a los fosfolípidos aniónicos o a su receptor en el endotelio, lo que localiza e incrementa su actividad. En presencia de calcio, es activada mediante proteólisis por la trombina. Este efecto se incrementa 20 000 veces al unirse la trombina a la TM. La proteína C activada (PCA) inactiva a dos cofactores: el factor Va y el factor VIIIa, por lo que la PCA tiene una importante función inhibitoria de la actividad procoagulante. Por otro lado, la PCA facilita la fibrinólisis, al inhibir la actividad de la trombina y con ello disminuir la activación del TAFI. Su concentración plasmática es de 4 μg/mL, con una vida media de 10 h. Existe al menos un inhibidor de la proteína C (también llamado PAI-3).

Proteína S (PS): Se sintetiza en el endotelio, en los megacariocitos y en el hígado. En éste último requiere vitamina K. En condiciones fisiológicas, un 60% de la PS está unida reversiblemente a la proteína de unión de la fracción 4 del complemento, por lo que solamente el 40% que queda libre es funcional. No es una proteasa de serina, sino que actúa como cofactor de la PCA al facilitar su unión a las membranas fosfolipídicas y favorecer la inhibición de los factores Va y VIIIa. Sin embargo, su función precisa no ha sido totalmente aclarada. Su concentración plasmática es de 20 a 25 μg/mL. Por requerir vitamina K para su síntesis, la actividad de la PCA y de la PS disminuye con el empleo de cumarínicos.

El sistema de la TM/proteínas C y S es fundamental en la fisiología de la hemostasia, ya que regula tres importantes proteínas procoagulantes: trombina, factor Va y factor VIIIa. La deficiencia de la proteína C o de sus cofactores (PS o TM), o las alteraciones de sus substratos (factor Va) favorecen un estado trombofílico.

Inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT): Es un péptido que se encuentra unido al endotelio, en el plasma y, en menor proporción, en las plaquetas. Su estructura es singular, y tiene tres fragmentos tipo "Kunitz"; con el primero inactiva al complejo factor tisular/VIIa y, con el segundo, al factor Xa; de aquí deriva su nombre, ya que todos estos factores son integrantes de la vía del factor tisular. La función del tercer fragmento se desconoce. El IVFT inhibe al factor Xa rápidamente. El complejo factor Xa/IVFT puede inhibir subsecuentemente al complejo VIIa/FT. La concentración plasmática varía de 60 a 180 ng/mL y aumenta significativamente tras la administración de heparina.

El IVFT es el principal regulador de la fase de iniciación de la coagulación. Tiene un efecto sinérgico con la AT III (y el sistema de la proteína C), por lo que es necesaria una concentración determinada de factor tisular (umbral) para superar los mecanismos inhibitorios e iniciarse la generación de trombina.

Proteína Z: es una proteína de 62 kD dependiente de la vitamina K que funciona como cofactor, aumentando 1000 veces la función de una serpina llamada inhibidor de proteasas dependiente de proteína Z (ZPI) que inactiva al factor Xa.

Anexinas: son una familia de proteínas que se unen a los fosfolípidos. La anexina 2 funciona como receptor del plasminógeno/t-PA y regula la generación de plasmina en la superficie celular. La anexina 5 es un inhibidor de la formación intravascular de trombos.

Alfa-2-macroglobulina: es un inhibidor de proteasas de "amplio espectro", pero que generalmente actúa como reserva cuando otros inhibidores fallan. Puede inhibir a la trombina, la plasmina y la calicreína, entre otras. Su efecto *in vivo* aún sigue en estudio.

Existen otros inhibidores, como el cofactor II de la heparina, la α_1-antitripsina y el inhibidor de C1, pero son de menor importancia en la fisiología de la coagulación.

Regulación de la hemostasia por el endotelio

Tanto las reacciones procoagulantes como las anticoagulantes tienen lugar de forma simultánea, y deben ajustarse tanto en intensidad como en tiempo y en localización.

El endotelio tiene un papel fundamental para lograr este equilibrio, ya que puede tener una función dual; de esta forma, el endotelio en reposo o no estimulado tiene una gran actividad antitrombótica, al favorecer la acción de los diversos mecanismos antiplaquetarios y anticoagulantes ya mencionados: óxido nítrico, prostaciclina, 13-HODE, ecto-ATPasas, sistema de la ATIII/glucosaminoglucanos, sistema de la TM/PC-PS, IVFT, así como mediadores de la fibrinólisis (Fig. 23.8).

Por otra parte, en el sitio del daño vascular no solamente se suprimen las reacciones antitrombóticas, sino que se sustituyen por una intensa actividad procoagulante, como la liberación plaquetaria de fvW y otras proteínas adhesivas, la expresión de fosfolípidos aniónicos y factor tisular que inician y favorecen la activación secuencial de los factores de coagulación en forma de complejos, que finaliza con la formación de trombina y la conversión del fibrinógeno en fibrina, además de ejercer una inhibición de la fibrinólisis (Fig. 23.8). Posteriormente, la fibrinólisis elimina el coágulo y permite la reparación vascular.

El resultado de todo lo anterior es, precisamente, limitar la formación del coágulo al sitio del vaso dañado y mantener la fluidez de la sangre en el resto del territorio vascular.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams CS, Brass LF. Platelet signal transduction. En: Colman RW *et al* (eds.). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice,* 4ª ed. Philadelphia, Lippincott, 2001.

Berndt MC *et al*. The vascular biology of the glycoprotein Ib-IX-V complex. *Thromb Haemost* 2001; 86:178.

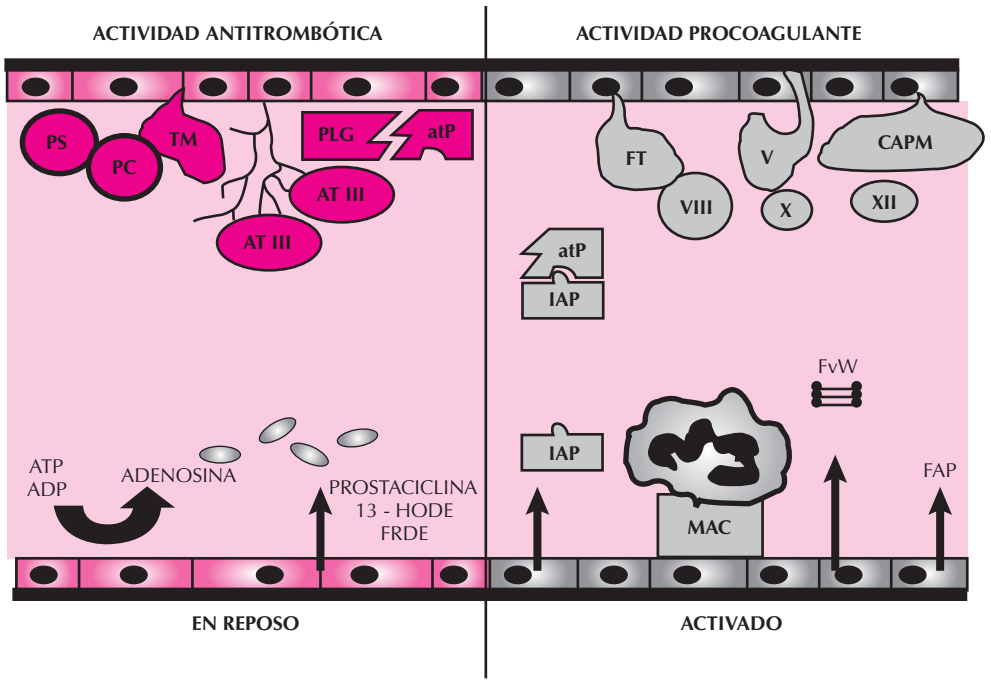


Figura 23.8. Regulación fisiológica de la hemostasia por el endotelio. AT-III, antitrombina III; atP, activador tisular del plasminógeno; CAPM, quininógeno de alto peso molecular; FAP, factor activador plaquetario; FRDE, factor relajante derivado del endotelio; FT, factor tisular; 13-HODE, ácido 13-hidroxi-octadecadienoico; IAP, inhibidor del activador tisular del plasminógeno; MAC, moléculas de adhesión celular; PC, proteína C; PLG, plasminógeno; PS, proteína S; TM, trombomodulina; FvW, factor von Willebrand.

Bouma BN, Meijers JCM. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI). *J Thromb Haemost* 2003; 1:1566-74.

Broze GJ. Protein Z-dependent regulation of coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 8-13.

Broze GJ. The role of the tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Semin Hematol* 1992; 29:159-169.

Brummel-Ziedins K *et al*. Blood coagulation and fibrinolysis. En: Lee GA *et al* (eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology,* 11ª ed. Philadelphia, Lea and Febiger. 2004.

Colman RW. Contact activation pathway: inflammatory, fibrinolytic, anticoagulant, antiadhesive and antiangiogenic activities. En: Colman RW *et al* (eds.). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice,* 4ª ed. Philadelphia, Lippincott. 2001.

Dahlbäck B, Villoutreix O. Molecular recognition in the protein C anticoagulant pathway. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1525-34.

De Stefano V *et al*. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87:3531-3544.

Dorfleutner A, Riewald M. Specificity of coagulation factor signaling. *J Thromb Haemost* 2003;1:1495-1503.

Esmon CT. Molecular events that control the protein C anticoagulant pathway. *Thromb Haemost* 1993; 70:29-35.

Fox Jeb. Cytoskeletal proteins and platelet signaling. *Thromb Haemost* 2001; 86:198.

Goodnight SH, Hathaway WE. Mechanisms of hemostasis and thrombosis. En: Hathaway WE, Goodnight SH, (eds.). *Disorders of Hemostasis and Thrombosis. A Clinical Guide,* 2ª ed. New York, McGraw-Hill. 2001.

Hajjar KA. Vascular function in hemostasis. En: Beutler E *et al* (eds.). *William's Hematology,* 6ª ed. New York, McGraw-Hill, 2001.

Hantgan RR *et al*. Fibrinogen structure and phisiology. En: Colman RW *et al* (eds). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice*, 4ª ed. Philadelphia, Lippincott. 2001.

Huntington JA. Mechanisms of glycosaminoglycan activation of the serpins in hemostasis. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1535-49.

Jackson SP *et al*. Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1602.

Kaushansky K, Roth GJ. Megacaryocytes and platelets. En: Lee GA *et al* (eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology,* 11ª ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 2004.

Mann KG *et al*. Cofactor proteins in the assembly of blood clotting enzyme complexes. *Annu Rev Biochem* 1988; 57: 915-956.

Mann KG *et al*. Surface dependent reactions of the vitamin K-dependent enzyme complexes. *Blood* 1990; 76:1.

Mann KG *et al*. Surface-dependent hemostasis. *Semin Hematol* 1992; 29: 213.

Mann KG *et al*. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* 2003; 1:1602.

Mateo J *et al*. Fisiología y exploración de la hemostasia. En: Sans-Sabrafen J *et al* (eds.). *Hematología clínica,* 4ª ed. Madrid, Ed. Harcourt, 2001.

Matusi H *et al*. Distinct and concerted functions of von Willebrand factor and fibrinogen in mural thombus growth under high shear flow. *Blood* 2002; 100:3604-3610.

Mosseson MW. The roles of fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol* 1992; 29:177-188.

Nemerson Y. The tissue factor pathway of blood coagulation. *Semin Hematol* 1992; 29:170.

Osterud B, Rapaport SI. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway

for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 74:5260-5264.

Parise LV *et al*. Platelet morphology, biochemistry and function. En: Beutler E *et al* (eds.). *Williams' Hematology,* 6ª ed. New York, McGraw-Hill. 2001.

Pizzo SV, WU SM. α-macroglobulins and kunins. En: Colman RW *et al* (eds.). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice,* 4ª ed. Philadelphia, Lippincott. 2001.

Plow EF *et al*. Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ and platelet aggregation. En: Colman RW et al (eds). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice,* 4ª ed. Philadelphia, Lippincott, 2001.

Reutelingsperger CPM Annexins: key regulators of hemostasis, trombosis and apoptosis. *Thromb Haemost* 2001; 86:413-19.

Ruggeri ZM. Von Willebrand factor, platelets and endotelial interactions. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1335.

Vane JR *et al*. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.

Xiong JP *et al*. Integrins, cations and ligands: making the connection. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1642.

PARTE V

FISIOLOGÍA RENAL

CAPÍTULO 24

Composición y compartimientos líquidos del organismo.

CAPÍTULO 25

Aspectos anatomofuncionales del riñón.

CAPÍTULO 26

Hermodinámica renal y filtración glomerular.

CAPÍTULO 27

Manejo tubular del filtrado glomerular.

CAPÍTULO 28

Regulación del volumen y la osmolaridad de los líquidos corporales.
Mecanismos de concentración y dilución de la orina.

CAPÍTULO 29

Regulación humoral de la función renal.

CAPÍTULO 30

Regulación renal del equilibrio ácido-base.

CAPÍTULO 31

Fisiología de la micción.

Capítulo 24

Composición y compartimientos líquidos del organismo

Francisco Javier Rodríguez Rodríguez y
Francisco Javier Rodríguez Lega

- Compartimientos líquidos del cuerpo
- Medida de los compartimientos líquidos
- Composición de los líquidos orgánicos
- Presión osmótica e intercambio de líquido entre los compartimientos intracelular y extracelular
- Regulación del equilibrio hidrosalino y sus alteraciones
- Regulación del equilibrio del potasio y sus alteraciones
- Bibliografía

El agua es el elemento constitutivo más importante del cuerpo humano. En sujetos adultos puede representar hasta las dos terceras partes del peso corporal; así, en una persona de 70 kg de peso, el agua corporal total puede ser de alrededor de 40 litros. Además del peso, el volumen de agua corporal total depende de otros factores importantes, particularmente de la edad, el sexo y la cantidad de tejido adiposo. En el recién nacido, el agua viene a representar el 75% de su peso, pero existe una tendencia a la reducción de este porcentaje con la edad, particularmente durante los 10 primeros años de la vida. En general, a igual peso corporal, existe una menor proporción de agua en las mujeres que en los hombres, lo que probablemente esté en relación con la mayor cantidad de grasa subcutánea en la mujer. Dado que el tejido adiposo es el de más bajo contenido en agua, el volumen total de ésta varía inversamente al grado de obesidad de los sujetos (Tabla 24.1). De hecho, en los sujetos obesos el porcentaje de agua puede llegar a ser de tan sólo un 45% de su peso.

El porcentaje de agua varía sensiblemente de unos tejidos a otros, y oscila entre más del 80% de los riñones y otros tejidos, y el 10% del tejido adiposo. En la Tabla 24.2 se resumen los porcentajes de agua de los principales tejidos del cuerpo humano.

En el organismo existe un equilibrio entre el ingreso y la pérdida de agua. El ingreso medio de agua es de algo más de dos litros al día. Esta cantidad incluye la ingerida en forma líquida, la contenida en los alimentos y una pequeña cantidad que se sintetiza como parte del metabolismo. Las pérdidas de agua se producen por diversas vías. En condiciones normales, la vía más importante de pérdida de agua es la orina (1400 mL), seguida de la llamada pérdida insensible a través de la piel (350 mL) y de la respiración (350 mL) y, por último, la pérdida por el sudor (unos 100 mL) y por las heces (100 mL). Sin embargo, la pérdida de agua a través del sudor puede aumentar de forma muy importante en función del aumento de temperatura y del ejercicio físico intenso.

COMPARTIMIENTOS LÍQUIDOS DEL CUERPO

El agua corporal se puede considerar distribuida en dos grandes compartimientos: el compartimiento extracelular, que representa aproximadamente el 35% del agua corporal total, y el compartimiento intracelular, que constituye aproximadamente el 65% del agua corporal total. Estos dos grandes compartimientos están constituidos a su vez por diversos subcompartimientos, representados gráficamente en la Figura 24.1.

Tabla 24.1. Relación entre agua corporal total y obesidad

	Individuo normal	Individuo obeso
Peso corporal	70 kg	90 kg
Peso del tejido adiposo	21.5 kg	40.5 kg
Agua corporal total	40 kg	36 kg
Porcentaje de agua corporal en relación con el peso corporal	57%	40%

Tabla 24.2. Porcentaje aproximado de agua en distintos tejidos y órganos

Órgano o tejido	% de agua
Riñón	>80
Pulmón y corazón	79
Músculo	75
Piel	70
Hueso	20
Grasa	10

Compartimiento extracelular

Este compartimiento incluye dos subcompartimientos importantes: el plasma sanguíneo o subcompartimiento plasmático, que representa el 4.5% de la masa corporal, y el líquido intersticial o subcompartimiento intersticial, que representa aproximadamente el 16% de la masa corporal. Además de éstos, existen otros subcompartimientos menores, como la linfa, que supone un 2% del peso corporal.

Existe otra fracción importante de líquido, habitualmente incluida en el compartimiento extracelular, que se

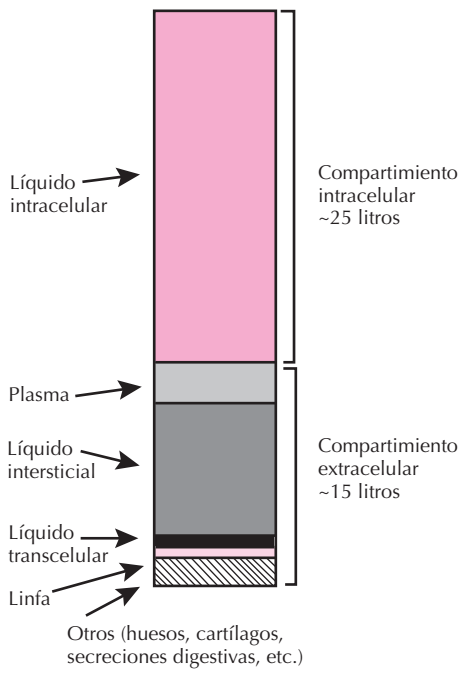


Figura 24.1. Compartimientos líquidos en un individuo promedio de 70 kg de peso.

denomina líquido transcelular. Ésta es una fracción especializada, separada por una capa de células epiteliales del resto del líquido extracelular. En ella se incluyen los líquidos de las secreciones digestivas, cefalorraquídeo, intraocular y de los espacios serosos, así como los líquidos pleural, peritoneal, sinovial y pericárdico. En conjunto, este compartimiento representa alrededor del 1 al 3% del peso corporal.

Compartimiento intracelular

Este compartimiento líquido está constituido por la suma del volumen líquido existente en la totalidad de las células del cuerpo, aunque, en realidad, es una suma de multitud de infinitesimales subcompartimientos individuales. Representa aproximadamente del 30 al 40% del peso corporal.

Por ejemplo, en una persona de constitución normal y 70 kg de peso, el agua corporal total sería de unos 40 litros, el líquido intracelular representaría unos 25 litros y el líquido extracelular unos 15 litros, correspondiendo de 2.5 a 3 litros al volumen plasmático.

MEDIDA DE LOS COMPARTIMIENTOS LÍQUIDOS

Principio de dilución

En ocasiones, con fines clínicos y experimentales, es preciso conocer los volúmenes de los diferentes compartimientos líquidos del organismo. Dado que es imposible medir estos compartimientos directamente, sólo pueden conseguirse resultados aproximados que, sin embargo, pueden resultar de gran utilidad. Para ello se recurre a un principio básico llamado principio de dilución.

En la Figura 24.2 se ilustra un recipiente lleno de líquido en el que se introduce una pequeña cantidad conocida de un colorante u otra sustancia (Fig. 24.2A). Se deja transcurrir un tiempo determinado para que la sustancia se mezcle uniformemente con el líquido del recipiente. De esta forma, se alcanza una concentración uniforme en todas las partes del recipiente (Fig. 24.2B). Si a continuación se toma una muestra del líquido y se determina su concentración mediante medios químicos, fotoeléctricos, etc., el volumen del recipiente puede calcularse por la simple división de la cantidad de sustancia inyectada entre la concentración de dicha sustancia por mililitro de muestra; esto es:

$$\textit{Volumen total del recipiente} = \frac{\textit{Cantidad de la sustancia añadida}}{\textit{Concentración por mililitro de solución problema}}$$

Este cálculo sencillo sólo se daría en condiciones ideales, es decir, en el caso de que el colorante se mezclara uniformemente en todo el recipiente y no se produjeran

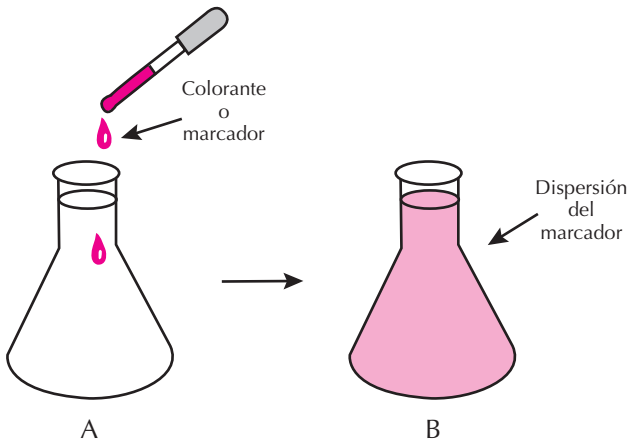


Figura 24.2. Representación gráfica del método de dilución utilizado para la medida de un líquido.

pérdidas. Sin embargo, en el organismo se están produciendo pérdidas constantemente a través de la excreción, por lo que una forma más correcta de aplicar la fórmula del principio de dilución será:

$$\textit{Volumen total del recipiente} = \frac{\textit{Cantidad sustancia añadida} - \textit{Cantidad sustancia excretada}}{\textit{Concentración por mililitro de la solución problema}}$$

Para medir los compartimientos líquidos del organismo, las sustancias utilizadas al aplicar el principio de dilución deben reunir una serie de propiedades, es decir, no ser tóxicas para el organismo, difundir de una manera rápida y uniforme en el compartimiento problema y permanecer en el mismo. Sin embargo, es muy difícil encontrar en la práctica sustancias que cumplan estos requisitos

Medida del agua corporal total

Aplicando el principio de dilución, es posible determinar el volumen de agua corporal total utilizando sustancias o marcadores capaces de distribuirse de manera uniforme por todos los compartimientos líquidos del cuerpo, incluido el compartimiento intracelular. Los marcadores más utilizados con este fin son el agua tritiada (^3H_2O), agua deuteriada (D_2O) o la antipirina. Si se inyecta a través de una punción venosa uno de estos marcadores y, tras un período de tiempo suficiente para la distribución y mezcla homogénea del marcador, se extrae una muestra de sangre, es posible determinar el agua corporal total determinando la concentración del marcador en el plasma sanguíneo, ya que éste forma parte del agua corporal total. Dado que parte del marcador se pierde por la orina durante el período de dilución y mezcla, es preciso tener en cuenta este factor para el cálculo correcto del volumen.

Por ejemplo, a un sujeto de 70 kg se le inyectan 100 mL de D_2O por vía intravenosa y, tras un período aproximado de 2 horas, se extrae una muestra de plasma, encontrando en ésta una concentración de 0.0025 mL de D_20 por mL. Durante este período se obtiene una muestra de orina, encontrando en ella 0.5 mL de D_2O. Por tanto, aplicando la fórmula del principio de dilución se obtiene el siguiente resultado:

$$\textit{Volumen de agua corporal total} = \frac{\textit{Cantidad inyectada} - \textit{Cantidad perdida en la orina}}{\textit{Concentración en plasma}}$$

Es decir:

$$\frac{100\ \text{mL} - 0.5\ \text{mL}}{0.0025\ \text{mL/mL}} = 39.8\ \text{litros}$$

Dado que el sujeto pesa 70 kg, el volumen de agua corporal total encontrado corresponderá al 57% del peso corporal.

Medida del líquido extracelular

Para medir el volumen del líquido extracelular es preciso emplear sustancias o marcadores que tengan la propiedad de difundirse por todas las partes del compartimiento, es decir, que atraviesen el endotelio vascular, pero que no atraviesen las membranas celulares. Realmente, ninguna sustancia conocida reúne estas condiciones ideales. Sin embargo, se pueden utilizar sustancias que atraviesen en un mínimo grado las membranas de las células, obteniendo de esta forma un valor bastante aproximado. Entre las sustancias utilizadas para medir el volumen extracelular están los iones de sodio, cloro, tiocianato y tiosulfato, así como sustancias no metabolizables como la inulina. Sin embargo, dado que todas estas sustancias tienen un grado variable de penetración en la célula, los valores obtenidos con cada uno de estos marcadores difieren considerablemente. Por tanto, aplicando el principio de dilución para el cálculo, se habla más propiamente de espacio de distribución de sodio, tiosulfato, inulina etc. Se acepta comúnmente con fines clínicos y experimentales que el líquido extracelular constituye la tercera parte del agua corporal total.

Medida del volumen plasmático

El plasma es el componente líquido de la sangre que circula dentro del territorio vascular, por lo que si se utiliza una sustancia o marcador que, inyectada por vía intravenosa, no abandone el territorio vascular, será posible conocer el volumen plasmático total una vez que dicha sustancia se haya diluido uniformemente. En general, para calcular el volumen plasmático por el método de dilución se emplea un colorante que se combina con las proteínas plasmáticas, como el azul de Evans (T 1824), o una proteína, como la albúmina marcada con yodo radiactivo (^{131}I-albúmina). Si se inyecta por vía intravenosa una pequeña cantidad conocida de azul de Evans (que se une a las proteínas del plasma y, por tanto, permanece dentro del lecho vascular), y se extrae una muestra de plasma al cabo de unos 10 minutos, se puede determinar la concentración del colorante en la muestra extraída y, aplicando el principio de dilución, calcular el volumen plasmático. En un hombre de 70 kg, el volumen plasmático es de aproximadamente 3 litros, lo que corresponde al 4.5% del peso corporal. Este valor es ligeramente inferior en la mujer (2.5 litros aproximadamente).

Medida del líquido intersticial

Actualmente no se conoce ninguna sustancia que se distribuya exclusivamente en el líquido intersticial, por lo que no es posible aplicar el principio de dilución. No obstante, puede determinarse el volumen de este compartimiento calculando el volumen del líquido extracelular y el volumen plasmático. De esta forma, el volumen del líquido intersticial será igual al volumen del líquido extracelular menos el volumen plasmático:

$$\textit{Volumen del líquido intersticial} = \textit{Vol. líquido extracelular - Vol. plasmático}$$

Medida del volumen del líquido intracelular

Al igual que en el caso anterior, no existe actualmente una sustancia o marcador que se distribuya exclusivamente por este compartimiento. Por tanto, la medida del líquido intracelular no puede hacerse directamente, sino sustrayendo el volumen de líquido extracelular del volumen de agua corporal total:

$$\textit{Volumen de líquido intracelular} = \textit{Vol. agua corporal total} - \textit{Vol. líquido extracelular}$$

COMPOSICIÓN DE LOS LÍQUIDOS ORGÁNICOS

Unidades de medida de concentración

Existen numerosas unidades para expresar las concentraciones de solutos presentes en un líquido. Generalmente, la concentración expresada en peso/volumen no muestra con claridad la importancia que un determinado soluto tiene en un compartimiento líquido. Por ello, las concentraciones de soluto en los líquidos orgánicos se expresan generalmente en otras unidades que tienen en cuenta su fuerza osmótica, su carga eléctrica, el número de moléculas presentes, etc.

Una unidad de medida muy utilizada y que tiene en cuenta el número de moléculas de soluto presentes en una solución es la concentración expresada en moles por litro de agua (mol/L) o concentración molar, o en moles por kg de agua (mol/kg) o concentración molal. Un mol de un soluto es el peso atómico o molecular de dicha sustancia expresado en gramos. Por ejemplo, un mol de Cl^- contiene 35.5 g de Cl^-, ya que el peso atómico de éste es 35.5. Así, la molaridad o la molalidad de una solución será el número de moles de soluto por litro o kilogramo de agua, respectivamente.

Un electrólito es una sustancia que se disocia en un número de partículas cargadas eléctricamente llamadas iones. Los iones pueden tener carga negativa (aniones) o carga positiva (cationes). Para los electrólitos, la concentración suele expresarse en equivalentes por litro (Eq/L). La concentración de un soluto en Eq/L se obtiene multiplicando su concentración en mol/L por su valencia (Eq/L = mol/L x valencia).

Por último, cuando se tienen en cuenta las partículas osmóticamente activas en una solución, se expresa la concentración en osmoles por litro (Osm/L) o concentración osmolar. Las concentraciones osmolares y molares de un soluto que no se disocia son iguales. Un mol de soluto que, en una solución, se ioniza o disocia en X partículas osmóticamente activas, equivale a X osmoles de dicho soluto. Es decir, la concentración en Osm/L se obtiene multiplicando la concentración en mol/L por el número X de partículas osmóticas en que se disocia el soluto (Osm/L = mol/L x X). Así pues, la osmolaridad de una solución será el número de osmoles por litro de agua. Sin embargo, es preferible utilizar el término osmolalidad (número de osmoles por kg de agua), ya que ésta es independiente del volumen ocupado por los solutos en la solución, así como de la temperatura.

Composición de los compartimientos

Existe una notable diferencia en la concentración de iones entre los compartimientos intracelular y extracelular. Las diferencias más importantes son las siguientes: la concentración de K^+ es muy superior en el líquido intracelular que en el extracelular, mientras que las concentraciones de Na^+ y Cl^- son muy superiores en el compartimiento extracelular. En la Tabla 24.3 puede apreciarse la distinta composición iónica de los principales compartimientos líquidos del organismo.

La composición de los dos compartimientos extracelulares más importantes, plasma y líquido intersticial, es muy parecida. La mayor diferencia entre ambos compartimientos radica en la distinta concentración de proteínas, las cuales son mucho más abundantes en el compartimiento plasmático debido a que las paredes vasculares son prácticamente impermeables a las partículas grandes como las proteínas, pero son, en cambio, muy permeables para el agua y los pequeños solutos. El catión más importante, tanto en el plasma como en el líquido intersticial, es el Na^+, mientras que los aniones más importantes son Cl^- y CO_3H^-. Sin embargo, aunque básicamente los iones tienen una concentración muy semejante en estos dos compartimientos, existen unas pequeñas diferencias que probablemente pueden explicarse por el efecto de Gibbs-Donnan, que se establece en dos compartimientos líquidos separados por una membrana semipermeable, el primero de ellos con una solución de iones difusibles y el segundo con una solución en la que existen, además, iones no difusibles (como las proteínas). Según este efecto, se produce una redistribución de los iones difusibles entre uno y otro compartimiento, alcanzándose un equilibrio en el que se mantiene la neutralidad eléctrica entre ambos compartimientos, de tal manera que el producto de los iones difusibles es igual a los dos lados de la membrana, y la suma de los iones difusibles es superior en el compartimiento que contiene los iones no difusibles. Esta redistribución de iones produce, además, una diferencia de potencial a través de la membrana.

Sin embargo, con fines clínicos y experimentales, aunque las composiciones del líquido intersticial y del plasma son ligeramente diferentes, se acepta que las concentraciones de electrólitos en el plasma representan bastante fielmente las concentraciones de éstos en el líquido extracelular.

La composición del líquido intracelular varía en función de los diferentes tejidos, aunque mantiene en todos ellos sus principales características. En general, el líquido

Tabla 24.3. Composición iónica de los compartimientos plasmático, intracelular e intersticial (mmol/L)

Iones	Plasma	Líquido intracelular	Líquido intersticial
Na^+	142	14	145
K^+	4	160	4
Cl^-	101	4	114
Ca^{++}	2	1	1
Mg^{++}	1	31	1
CO_3H^-	27	10	31
$SO_4^=$	0.5	10	0.5
POH	1	50	1
Proteínas	2	8	~1
Aniones orgánicos	6		8

intracelular tiene un catión predominante, el K^+, mientras que sus concentraciones de Na^+, Cl^- y CO_3H^- son relativamente bajas. Los aniones más importantes de este compartimiento son los fosfatos orgánicos, como el ATP, y las proteínas. Existe una serie de factores que influye en esta composición. Uno de los más importantes es la acción de la enzima Na^+-K^+-ATPasa, presente en la membrana celular. Esta enzima transporta activamente el K^+ al interior celular y el Na^+ al exterior, manteniendo concentraciones elevadas de K^+ y bajas de Na^+ en el interior de la célula. Otro factor importante es el efecto Gibbs-Donnan a través de la membrana celular, dada la casi nula permeabilidad de dicha membrana a las proteínas. Este efecto, una vez conseguido el equilibrio, puede explicar las diferencias de concentraciones iónicas entre los compartimientos intracelular y extracelular, así como el mantenimiento de la neutralidad eléctrica entre ambos compartimientos.

Cantidad total de sodio y potasio

La medida de la cantidad total de los principales iones de los líquidos orgánicos (Na^+, K^+, Cl^-) puede hacerse utilizando métodos de dilución. Se utiliza como marcador un isótopo radiactivo del propio ion a medir. De esta forma, es posible cuantificar el llamado «pool intercambiable» de un ion. Este «pool» o masa intercambiable de un determinado ion (y no su concentración) constituye, en realidad, la mayor parte del contenido total de dicho ion en el organismo.

Para determinar la masa intercambiable del Na^+ y del K^+ suelen utilizarse los isótopos ^{23}Na y ^{42}K, respectivamente. Así, en un individuo de 70 kg de peso, el Na^+ total intercambiable es de alrededor de 3000 mmol (40 mEq/kg), que corresponde a más del 70% del Na^+ orgánico total. El K^+ total intercambiable es de 3200 mmol aproximadamente (45 mEq/kg), lo que constituye más del 90% del K^+ orgánico total. Es decir, solo una pequeña parte del total de Na^+ y K^+ del organismo no es intercambiable y se encuentra casi exclusivamente depositada en la matriz del hueso.

PRESIÓN OSMÓTICA E INTERCAMBIO DE LÍQUIDO ENTRE LOS COMPARTIMIENTOS INTRACELULAR Y EXTRACELULAR

Presión osmótica

Los líquidos de los diferentes compartimientos no son estáticos, sino que continuamente se está produciendo una difusión constante de líquidos de un espacio a otro, ya que estos espacios están separados por membranas semipermeables, es decir, membranas que no dejan pasar moléculas de soluto pero sí de agua. La sustancia que difunde en mayor proporción es el agua, la cual difunde en todas las direcciones. Estos intercambios se producen a tal velocidad que los volúmenes de los líquidos de cada compartimiento no se modifican, de la misma forma que tampoco lo hace su composición iónica. Es decir, existe una situación de equilibrio entre los compartimientos intra y extracelular. Sin embargo, si el equilibrio entre estos compartimientos se altera por una serie de factores, se producen diferencias de concentración para el agua y otras sustancias entre ambos compartimientos. En estas circunstancias tiene lugar un flujo compensatorio de agua a través de la membrana, que restablece el equilibrio en pocos minutos. Este proceso de movimiento o flujo neto del agua recibe el nombre de ósmosis. Si una persona ingiere una cierta cantidad de agua, una vez que ésta es absorbida en el tubo digestivo produce un aumento del líquido extracelular. Este aumento de líquido producirá ósmosis o paso de agua desde el compartimiento extracelular al interior de la célula hasta que se consigue un nuevo estado de equilibrio.

El concepto de presión osmótica puede ilustrarse mejor con un ejemplo. En la Figura 24.3A se muestran dos compartimientos líquidos que están separados por una membrana semipermeable. En el compartimiento de la izquierda (1) existe agua pura, mientras que en el de la derecha (2) existe una solución de cloruro sódico (ClNa). En esta situación, el agua pasará fácilmente por ósmosis desde el compartimiento 1 al 2, mientras que las moléculas del ClNa no pasan prácticamente la membrana. Es decir, se produce un movimiento o paso neto de agua desde el compartimiento 1 al 2, que estará en relación con la diferencia de concentración entre ambos compartimientos, de tal forma que, a mayor concentración de la solución de ClNa en el compartimiento 2, mayor cantidad de agua pasará desde el compartimiento 1. Cuando se alcanza el equilibrio, el volumen del compartimiento 1 habrá disminuido, mientras que el volumen del compartimiento 2 habrá aumentado (Fig. 24.3B).

Si antes de producirse esta situación de equilibrio se aplica en el compartimiento 2 una presión creciente por medio de un émbolo, llegará un momento en el que se impedirá el paso del agua del compartimiento 1 al 2. A esta presión se le denomina presión osmótica del compartimiento 2 (Fig. 24.3C).

Presión osmótica de los líquidos intracelulares y extracelulares

Tanto en el compartimiento intracelular como en el extracelular existen sustancias osmóticamente activas, como se muestra en la Tabla 24.3. Tal y como puede observarse en dicha tabla, aproximadamente las 4/5 partes de la osmolalidad del líquido intersticial y del plasma se deben a los iones Na^+ y Cl^-, en tanto que alrededor de la mitad de la osmolalidad intracelular la originan los iones de K^+, y el resto otras sustancias intracelulares. También se aprecia que, a pesar de las importantes diferencias en la composición de estos líquidos, su osmolalidad es esencialmente idéntica (líquidos isoosmóticos): alrededor de 300 mOsm/L. Esto es así porque casi todas las membranas que

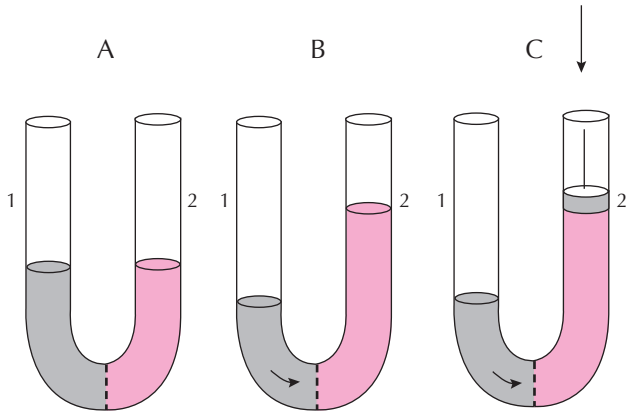


Figura 24.3. Representación gráfica de la presión osmótica en dos compartimientos líquidos separados por una membrana semipermeable.

separan los compartimientos son semipermeables o, lo que es lo mismo, libremente permeables al agua. Este hecho permite la isoosmolalidad entre el plasma, el líquido intracelular y el líquido intersticial. Es decir, los principales líquidos del organismo son isoosmóticos, aunque existen, sin embargo, excepciones tales como el líquido intersticial peritubular de la médula renal, que puede llegar a tener más de 1300 mOsm/L, y la orina, con una osmolalidad muy variable, entre 50 y 1300 mOsm/L.

Suponiendo que se dispusiera de un compartimiento con una solución de igual composición que el líquido extracelular o intracelular, separado por una membrana semipermeable de otro compartimiento que contuviera agua, se produciría un aumento de volumen en el compartimiento extra o intracelular, que estaría en relación con la presión osmótica que desarrollaría cada uno de estos compartimientos. Esta presión sería aproximadamente de 5400 mm Hg (720 kPa). En el organismo, el flujo de agua desde un compartimiento a otro responde a las diferencias de presión osmótica. Estos movimientos o flujos netos de líquido siempre se producen desde el compartimiento de menor presión osmótica al compartimiento de mayor presión osmótica, hasta alcanzar el estado de equilibrio cuando dichas presiones se igualan.

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio osmótico entre los compartimientos intracelular y extracelular, lo que hace que se mantenga un equilibrio entre el volumen de la célula y el volumen extracelular. Sin embargo, este equilibrio puede alterarse en diversas situaciones patológicas.

Conceptos de isotonía, hipertonía e hipotonía

Cuando dos soluciones, A y B, tienen la misma presión osmótica, ambas soluciones son isotónicas. Si, por el contrario, la solución A tiene mayor poder osmótico que la solución B, la solución A es hipertónica con respecto a B; en este caso, la solución B será hipotónica con respecto a A.

La isotonía es fundamental para el mantenimiento del equilibrio entre los líquidos intra y extracelular. Clínicamente, se consideran isotónicas a las soluciones de ClNa al 0.9% o de glucosa al 5%, ya que no alteran el equilibrio osmótico de los líquidos corporales cuando son inyectadas por vía intravenosa, es decir, no producirán ósmosis en ninguna dirección a través de la membrana. Por ejemplo, en la Figura 24.4A, una célula está inmersa en una solución isotónica, por lo que la célula no cambia su volumen al no existir paso de líquido hacia dentro o hacia fuera de la célula. En cambio, cuando la célula está rodeada de una solución hipotónica (Fig. 24.4B) se producirá entrada de agua en la célula, aumentando el volumen de ésta. Por último, si la célula se rodea de una solución hipertónica (Fig. 24.4C) se producirá salida de agua de la célula al exterior, con la consiguiente reducción del volumen celular. A la situación B se le denomina hiperhidratación celular, y a la situación C, deshidratación celular.

En la práctica clínica pueden darse con frecuencia situaciones en las que se producen diversas alteraciones en la composición iónica y el volumen del líquido extracelular. Estos cambios en el compartimiento extracelular afectan de modo notable a la composición y el volumen del compartimiento intracelular, al producirse el equilibrio entre ambos compartimientos cuando se igualan sus presiones osmóticas.

Si se produce un aumento del aporte de agua al compartimiento extracelular, éste aumenta su volumen y reduce, al mismo tiempo, su presión osmótica, ya que la composición iónica no varía. Por tanto, se producirá el paso de agua desde el compartimiento de la menor presión osmótica (compartimiento extracelular) al de mayor presión osmótica (compartimiento intracelular), produciéndose una hiperhidratación celular. Si, por el contrario, se produce una pérdida de agua del compartimiento extracelular, se producirá un aumento de la presión osmótica de este compartimiento, con paso de agua desde el compartimiento intracelular al extracelular. Este flujo de agua produciría un estado de deshidratación celular.

Una situación clínica frecuente es aquella en la que a un sujeto se le aporta, por vía sanguínea, una solución isotónica (p. ej., ClNa al 0.9% o glucosa al 5%). Por tanto, se

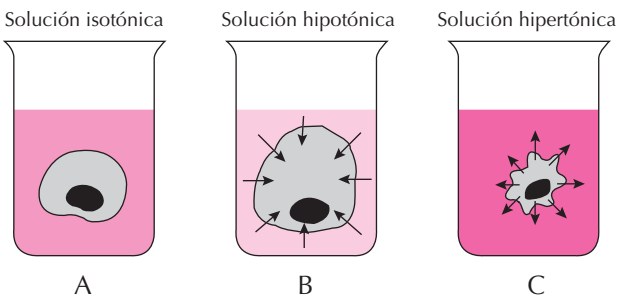


Figura 24.4. Representación gráfica del equilibrio osmótico de una célula en una solución isotónica (A), hipotónica (B) e hipertónica (C).

producirá un aumento del volumen extracelular. Como la solución isotónica no altera la presión osmótica de este compartimiento, se producirá un estado de hiperhidratación extracelular isoosmótica, sin intercambio de agua ni electrólitos con el compartimiento intracelular. Puede producirse también una disminución del volumen del líquido extracelular, sin pérdida de elementos formes ni proteínas. Dado que en este caso se pierde líquido de la misma composición iónica que el líquido extracelular, se producirá un estado de deshidratación extracelular isoosmótica, no produciéndose tampoco intercambios con el compartimiento intracelular.

Si se añade un exceso de ClNa al compartimiento extracelular (p. ej., a través del aumento de la ingesta o aporte intravenoso), se producirá un aumento de la presión osmótica del líquido extracelular, y se producirá flujo de agua desde el compartimiento intracelular al extracelular. Por tanto, se producirá un estado de deshidratación celular. Por el contrario, una pérdida de CINa del compartimiento extracelular produciría una disminución de la presión osmótica de este compartimiento, estableciéndose un paso de agua del compartimiento extracelular al intracelular, lo que conduce a un estado de hiperhidratación celular.

REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO HIDROSALINO Y SUS ALTERACIONES

Existe una estrecha relación entre el equilibrio de H_2O y Na^+ y las alteraciones patológicas del equilibrio hídrico y de la homeostasis del sodio; por esta razón los estudiaremos conjuntamente. Asimismo, estudiaremos aquí la regulación y las alteraciones del K^+, ya que la regulación y las alteraciones de otros iones, como Ca^{++} y Mg^{++}, dependen de la función paratiroidea (véase el Capítulo correspondiente), y la regulación de las alteraciones de CO_3OH^- está estrechamente relacionada con la del equilibrio ácido-base.

En el organismo diariamente ingresan 2.5 L de agua; el 85% corresponde al agua libre ingerida y a la contenida en los alimentos, y el resto es agua endógena procedente del metabolismo; estas entradas de agua se contrarrestan con la eliminación de agua por la orina y las heces, así como a través de pérdidas insensibles por la piel y la respiración. Entre los electrólitos que ingresan, el sodio ingerido supone alrededor de 200 mEq diarios, y se elimina en una cantidad similar fundamentalmente por la orina.

Regulación del equilibrio hidrosalino

***Regulación local*:** consiste en desplazamientos de agua entre los compartimientos extra e intracelular, con el objetivo de mantener una osmolalidad similar (equilibrio osmótico) en los diversos compartimientos hídricos corporales. Así, cuando cambia la osmolalidad de uno de los compartimientos, el agua se desplaza desde el compartimiento de menor osmolalidad al de mayor osmolalidad para igualar las diferencias osmóticas.

***Respuesta reguladora sistémica*:** la llevan a cabo el riñón y los sistemas endocrino y nervioso autónomo, con el doble objetivo de mantener normales la osmolalidad plasmática y el volumen del espacio intravascular (*volemia*). (Véanse los Capítulos 28, 68 y 73.)

Pruebas de valoración del equilibrio hidrosalino

Para valorar el compartimiento extracelular podemos determinar la *concentración plasmática de sodio* (valor normal: 135-145 mmol/L) y la *osmolalidad plasmática;* esta última se mide directamente (valor normal entre 285 y 295 mOsm/kg) o, conociendo las concentraciones molares de los tres principales determinantes de la osmolalidad plasmática, puede calcularse mediante la fórmula:

$$\textit{Osmolalidad plasmática} = 2 \times Na\ (mmol/L) + glucosa\ (mmol/L) + urea\ (mmol/L)$$

Alteraciones fisiopatológicas

Deshidratación. Así se denomina la pérdida excesiva del agua contenida en el compartimiento extracelular; se distinguen tres situaciones:

- *Deshidratación isotónica*, que es la pérdida proporcionada de agua y sodio.
- *Deshidratación hipotónica*, que es una pérdida predominantemente salina.
- *Deshidratación hipertónica*, que es una pérdida predominantemente acuosa.

En la ***deshidratación isotónica,*** la reducción de volumen origina una disminución del volumen intravascular y la puesta en marcha de los siguientes mecanismos compensadores (que se analizarán en otros capítulos):

Activación del sistema nervioso simpático. *Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona*: *Secreción no osmótica de vasopresina*. La natremia y la osmolaridad no se modifican.

En la ***deshidratación hipotónica*** las pérdidas de H_2O se acompañan de pérdidas de Na^+; esta situación fisiopatológica se produce cuando ante una situación de deshidratación isotónica reponemos el H_2O sin reponer el Na^+. En esta situación se producirá una reducción de Na^+ en el compartimiento extracelular, que se acompaña de hiponatremia (Na^+ por debajo de la normalidad) e hiposmolaridad (concentración osmolar por debajo de la normalidad). Para mantener el equilibrio osmótico se producirán una serie de cambios:

- A *nivel local,* pasará H_2O desde el compartimiento extracelular al intracelular, con lo que se produce

también una hiposmolaridad intracelular; en esta situación, el volumen intracelular aumentará y el extracelular disminuirá.
- A *nivel sistémico*, la hipovolemia y la hiposmolaridad del compartimiento extracelular originan una disminución de la secreción de ADH y de la reabsorción de H_2O en las nefronas.

En estas situaciones habrá hiponatremia e hiposmolaridad plasmáticas.

En la ***deshidratación hipertónica*** se produce una pérdida de H_2O que no se acompaña de pérdida de Na^+, como suele ocurrir en situaciones de privación de agua o en la diabetes insípida nefrógena (enfermedad que se caracteriza por la falta de respuesta de los túbulos renales a la ADH). En estas situaciones se producirá una disminución del volumen del compartimiento extracelular y un aumento de la concentración de Na^+ y de la osmolaridad. Como consecuencia de ello, ***localmente*** se producirá un paso de H_2O del compartimiento intracelular al extracelular para mantener el equilibrio osmolar entre ambos compartimientos, lo que originará una disminución del volumen del compartimiento intracelular. ***Sistémicamente*** puede aumentar la secreción de ADH, la cual, actuando sobre las nefronas, activará la reabsorción de H_2O para equilibrar la situación.

En estas situaciones habrá hipernatremia e hiperosmolaridad plasmática.

Hiperhidratación. Así se denomina al aumento del volumen de H_2O del compartimiento extracelular. También se distinguen tres situaciones diferentes:

- *Hiperhidratación isotónica,* en la que se produce un aumento de Na^+ y H_2O de forma proporcionada.
- *Hiperhidratación hipertónica*, en la que existe una ganancia predominante de Na^+.
- *Hiperhidratación hipotónica*, en la que se produce una aumento predominante de H_2O.

En la ***hiperhidratación isotónica***, aumentan al mismo tiempo la volemia y la natremia y a nivel ***local*** se produce paso de líquido del compartimiento intravascular al intersticial para regular la volemia; esto originará un aumento del volumen extracelular (*edemas)*. A nivel ***sistémico*** se produce una activación de los sistemas nervioso autónomo y endocrino con una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del péptido natriurético auricular. No suelen producirse alteraciones de la osmolaridad ni de la natremia.

En la ***hiperhidratación hipotónica*** se produce un aumento del volumen de H_2O en el compartimiento extracelular, y un descenso de la natremia e hiposmolaridad; su causa más frecuente es la secreción inadecuada de ADH. ***Localmente*** se intenta mantener el equilibrio osmótico con el desplazamiento del H_2O del compartimiento extracelular al intracelular, lo que origina una expansión del volumen intracelular. ***Sistémicamente,*** el péptido natriurético auricular intenta compensar la alteración mediante el aumento de la eliminación renal de Na^+ y H_2O. Existirá hiponatremia e hiposmolaridad plasmática.

En la ***hiperhidratación hipertónica*** se produce un aumento mayor del Na^+ que del H_2O en los compartimientos extracelular e intravascular. ***Localmente*** se produce un paso de líquido del compartimiento intracelular al extracelular, para corregir la hipernatremia y la hiperosmolaridad, originándose una expansión del compartimiento extracelular y una reducción del compartimiento intracelular. ***Sistémicamente*** se produce liberación del péptido natriurético auricular, que aumentará la eliminación renal de Na^+ y no se secreta ADH, aunque existe hiperosmolaridad, porque la hipervolemia frena la secreción. Frecuentemente, si se mantienen de forma crónica se produce hipertensión arterial.

REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO DEL POTASIO Y SUS ALTERACIONES

Regulación de la potasemia

El contenido corporal total de potasio y su distribución en los compartimientos intracelular y extracelular están vinculados a dos tipos de equilibrio:

- *Equilibrio externo*: es la diferencia entre ingresos y pérdidas de potasio; las pérdidas se producen por el riñón (sólo el 10% del potasio ingerido se excreta por el aparato gastrointestinal). El equilibrio externo está sometido al control de la aldosterona, mineralocorticoide que se sintetiza en la corteza suprarrenal y promueve la excreción de potasio y de hidrogeniones en los túbulos distales y los colectores corticales de las nefronas, en intercambio con sodio, que se reabsorbe.
- *Equilibrio interno*: depende del flujo de potasio entre los compartimientos extracelular e intracelular. Los flujos transcelulares de potasio son rápidos y se hallan bajo la influencia de, al menos, la insulina y las catecolaminas (particularmente la adrenalina, que actúa sobre receptores alfaadrenérgicos). Estas hormonas promueven el paso del ion al interior de las células (fundamentalmente las del músculo estriado) mediante la activación de la bomba Na^+/K^+-ATPasa. A través de un mecanismo de retroalimentación, el incremento de la concentración extracelular de potasio estimula la secreción de insulina, y la disminución de dicha concentración inhibe la secreción de la hormona; la acción alfaadrenérgica de las catecolaminas no está sometida a un sistema de retroalimentación, por lo que es independiente de la concentración de potasio en el compartimiento extracelular. El estado del equilibrio acidobásico también influye sobre el equilibrio interno del potasio: un aumento de hidrogeniones promueve la salida de potasio desde

la célula en intercambio con hidrogeniones, y la acumulación de bases propicia la entrada del ion en la célula y la salida de hidrogeniones.

Pruebas de valoración del equilibrio de potasio

En la práctica, la única prueba complementaria que se realiza para valorar el metabolismo del potasio es la determinación de su concentración en el compartimiento extracelular, concretamente en la sangre; el valor normal de la potasemia varía de 3.5 a 5.5 mmol/L.

Hipopotasemia. Así se denominan las concentraciones en sangre de K^+ inferiores a *3.5* mmol/L. Las causas más frecuentes de hipopotasemia son:

- *Ingreso insuficiente* de potasio con la ingesta.
- *Pérdida excesiva por vía renal*.
- *Pérdidas digestivas excesivas (*vómitos y diarreas).
- *Transferencia de potasio desde el compartimiento extracelular al intracelular.*

Hiperpotasemia. Así se denomina a la concentración de K^+ en sangre superior a *5.5 mmol/L*.

Su origen más habitual es él *déficit de eliminación renal de potasio* o la *salida de potasio del compartimiento intracelular al extracelular.*.

BIBLIOGRAFÍA

Berne RM, Levy MN. Control of body fluid volume and osmolality. En: *Principles of Physiology*. 3th ed. Mosby, St. Louis, Missouri, 2000; 434.

Berne RM, Levy MN. Potassium, calcium and phosphate homeostasis. En: *Principles of Physiology*. 3th ed. Mosby, St. Louis, Missouri, 2000; 456.

Durán F, Rodríguez FJ. Composición y compartimentos líquidos del organismo. En: *Fisiología Humana*. J.A.F. Tresguerres (ed). McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 1992; 426.

Guyton AC, Hull JE. Los riñones y los líquidos corporales. En: *Tratados de Fisiología Médica*. McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 2001; 319.

Laso FJ. Patología del balance hidrosalino y el metabolismo del potasio. En: *Patología General*. Masson S.A., Barcelona, 2004; 637.

Capítulo 25

Aspectos anatomofuncionales del riñón

Victoria Cachofeiro, Vicente Lahera y Jesús A. F. Tresguerres

- Introducción
- Las funciones de los riñones
- Anatomía funcional del riñón
- Circulación renal
- Inervación renal
- El aparato yuxtaglomerular
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Los riñones son un órgano par de color pardo rojizo que se hallan en la parte posterior del peritoneo, a ambos lados de la columna vertebral. Tienen forma de alubia, con una superficie lisa que presenta una profunda depresión en su borde interno denominada *hilio renal*. El tamaño medio de un riñón adulto es de 10-12 cm de longitud, 5-7 cm de ancho y 3 cm de espesor, y su peso aproximado es de 115-155 g en las mujeres y de 125-170 g en los hombres. El extremo renal superior se encuentra a nivel de la última vértebra dorsal, y el inferior se extiende hasta la tercera vértebra lumbar (L3). El riñón derecho se encuentra ligeramente más bajo que el izquierdo, ya que el hígado ocupa un gran espacio en el lado derecho. Los riñones están rodeados por un abundante tejido fibroadiposo.

LAS FUNCIONES DE LOS RIÑONES

El riñón posee una estructura extremadamente compleja y característica, que le permite realizar numerosas funciones. Estas funciones son:

1. Regulación del volumen y la osmolaridad de los líquidos corporales mediante el control del equilibrio electrolítico e hídrico.
2. Excreción de los productos de desecho producidos por el metabolismo celular y de las sustancias químicas extrañas al organismo.
3. Regulación de la presión arterial, entre otros mecanismos mediante la secreción de factores vasoactivos como la renina, que está implicada en la formación de la angiotensina II.
4. Regulación del equilibrio ácido-base, principalmente mediante la excreción de ácidos. Esta acción es importante, ya que muchas de las funciones metabólicas del organismo son sensibles al pH.
5. Regulación de la eritropoyesis, al secretar eritropoyetina.
6. Regulación de la vitamina D_3, ya que producen su forma más activa, la 1,25-dihidroxivitamina D_3, que participa en el metabolismo del calcio y el fósforo.
7. Gluconeogénesis, al sintetizar glucosa a partir de aminoácidos y otros precursores en situaciones de ayuno prolongado, por lo que contribuye de manera importante al mantenimiento de la glucemia..

Una de las principales funciones que ejerce el riñón es la regulación del volumen y la osmolaridad del líquido extracelular y, por tanto, la regulación del intercambio entre el medio interno y el medio externo, ya que el riñón es el órgano primario responsable del control del equilibrio hidroelectrolítico. Gracias a esta función homeostática, los riñones proporcionan un medio relativamente constante para que los tejidos y las células puedan llevar a cabo sus funciones normales.

En condiciones normales, el riñón regula el equilibrio hidroelectrolítico controlando la cantidad de iones y agua que se excretan, para así equipararlas a la cantidad de agua y electrólitos ingerida, que en términos generales está determinada por los hábitos de comer y beber de cada individuo. A diferencia de los iones, en los que el equilibrio depende sólo de su ingesta y de su excreción, el equilibrio del agua dependerá también de mecanismos adicionales de ganancia y de pérdida de agua mediante el catabolismo celular y la evaporación cutánea o pulmonar, así como de las pérdidas por las heces. Por tanto, el riñón se adapta a cambios bruscos (incrementos o reducciones) en la ingesta de iones y agua modificando su excreción, aunque necesita un período de adaptación para igualar la ingesta a la excreción (como se verá en el Capítulo 28).

La eliminación de los productos de desecho del metabolismo es necesaria para mantener un funcionamiento normal del organismo, y el riñón es el principal medio de que dispone el organismo para eliminarlos. Entre estos productos se encuentran: la urea, formada a partir del metabolismo de proteínas, el ácido úrico, derivado de los ácidos nucleicos, la bilirrubina, procedente de la degradación de la hemoglobina, la creatinina, formada en el metabolismo muscular y los metabolitos de algunas hormonas. Los riñones eliminan estas sustancias a la misma velocidad que se producen. Asimismo, los riñones eliminan sustancias químicas extrañas que son ingeridas habitualmente, como son los fármacos, los pesticidas y los aditivos de los alimentos.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL RIÑÓN

Estructura general del riñón

En una sección sagital de un riñón se distinguen dos regiones: la más externa o *corteza*, de color rojo pardusco y de aspecto granuloso, y la más interna o *médula* de color más pálido y de aspecto estriado. La médula, a su vez, se divide en *médula externa*, la más próxima a la corteza, y *médula interna*, la más alejada de la corteza.

La corteza renal se sitúa inmediatamente debajo de la cápsula y no forma una capa longitudinalmente separada de la médula, sino que surgen proyecciones hacia la médula que se denominan *columnas renales o de Bertín* (Fig. 25.1). La médula renal está formada por unidades de aspecto cónico, con la base dirigida hacia la corteza y el vértice dirigido hacia el hilio, que son las *pirámides renales;* están separadas por las columnas renales y su número varía entre 12 y 18. Cada pirámide medular junto con la corteza renal asociada forma un *lóbulo renal*; por lo tanto, el riñón humano es multilobulado. El vértice de cada pirámide forma una *papila renal*, que se sitúa dentro de un *cáliz menor*. La unión de varios cálices menores forma un *cáliz mayor*, y los cálices mayores se reúnen para formar una estructura con forma de embudo, la *pelvis renal*, en donde se recoge la orina. La pelvis renal constituye la región superior del uréter que transporta la orina hasta la vejiga urinaria, donde se acumula hasta su vaciamiento.

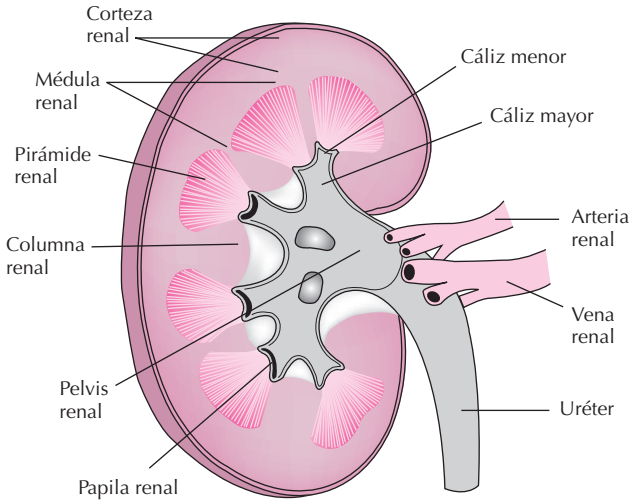


Figura 25.1. Sección longitudinal de un riñón: estructura interna.

Estructura de la nefrona

La *nefrona* es la unidad funcional del riñón, responsable de la formación de la orina. Cada riñón contiene alrededor de 1 millón de nefronas repartidas por toda la corteza renal. Este número se reduce con la edad (aproximadamente 10% cada 10 años, a partir de los 40 años), ya que el riñón no tiene capacidad de regenerar nefronas; por tanto, en caso de una pérdida por daño renal o como consecuencia del envejecimiento se produce una adaptación de las nefronas restantes con objeto de mantener la función renal dentro de los limites de normalidad.

La nefrona consiste en un grupo especializado de células que filtran la sangre y, posteriormente, modifican de manera selectiva el líquido filtrado mediante la reabsorción y la secreción de diferentes sustancias. En cada nefrona se distinguen dos componentes principales: *el corpúsculo renal y el sistema tubular* (Fig. 25.2). El corpúsculo renal, de forma esférica y un tamaño de 100-150 μm de diámetro, está formado por una red de capilares interconectados que forman el glomérulo, *los capilares glomerulares*, que se encuentran englobados dentro de *la cápsula de Bowman*. Estos capilares se originan en la *arteriola aferente* y se reúnen para formar la *arteriola eferente*.

La cápsula de Bowman constituye la parte inicial del sistema tubular de la nefrona. Se invagina para englobar el glomérulo, dejando en su interior *el espacio de Bowman o espacio urinario*, donde se recoge el líquido filtrado en los glomérulos. La capa interna (visceral) de la cápsula, que está en contacto con los capilares del glomérulo, está formada por células epiteliales modificadas, *los podocitos*,

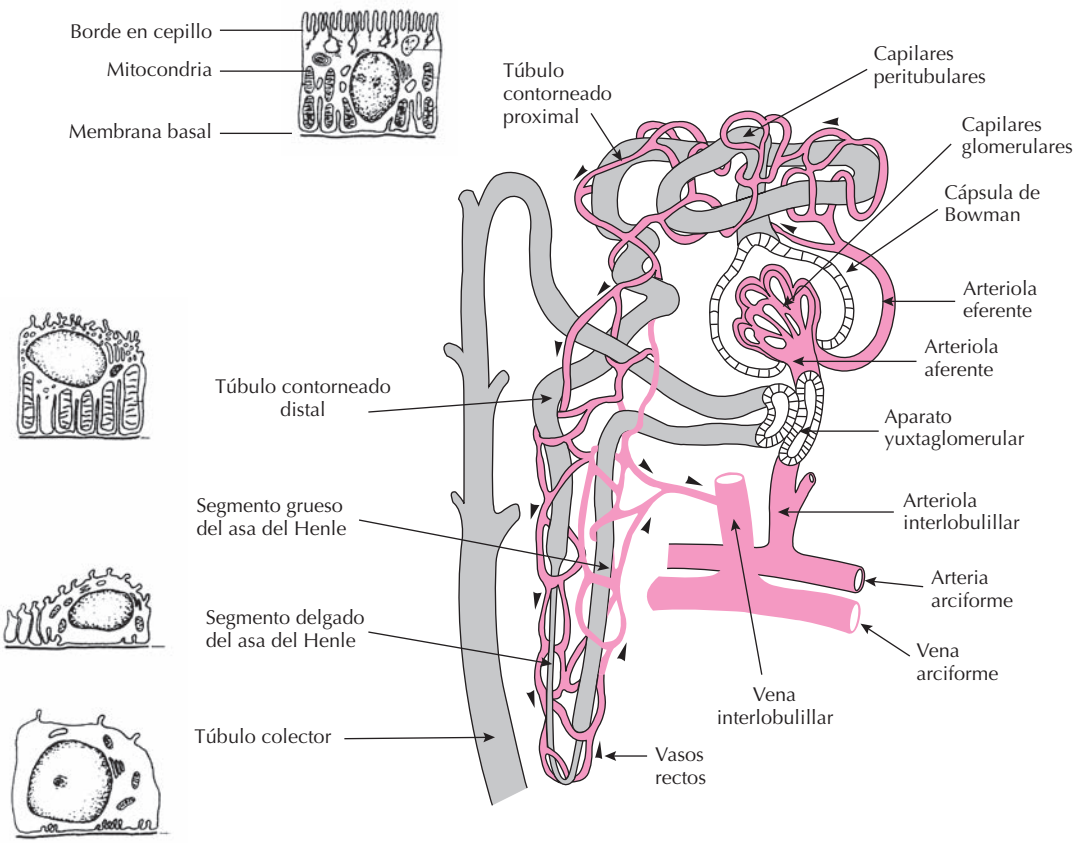


Figura 25.2. Estructura de la nefrona y principales características de las células de los distintos segmentos tubulares de la nefrona.

con numerosas proyecciones citoplasmáticas que se dirigen a las paredes de los capilares glomerulares. La capa visceral de la cápsula de Bowman se continúa con una capa parietal constituida por un epitelio plano simple. Las células endoteliales de los capilares glomerulares y los podocitos son dos de los componentes de *la barrera de filtración glomerular* (véase Capítulo 26). En el corpúsculo renal existen además numerosas *células mesangiales*, que se encuentran localizadas entre las asas capilares y ejercen diversas funciones (véase Capítulo 26).

El sistema tubular se encuentra a continuación de la cápsula de Bowman, y está formado por una sola capa de células epiteliales que descansan sobre *la membrana basal*. La estructura y la función de estas células varía mucho de unos segmentos a otros del túbulo, pero tienen en común la presencia de uniones estrechas entre las células adyacentes. La porción tubular se divide en diferentes segmentos (Fig. 25.3):

- Túbulo proximal
- Asa de Henle
- Túbulo distal
- Túbulo colector

El túbulo proximal se encuentra a continuación del corpúsculo renal, y en él se distinguen dos zonas: una cortical que presenta numerosos enrollamientos alrededor del glomérulo, y otra medular, la porción recta. Las paredes del túbulo están formadas por células cúbicas ricas en mitocondrias, las cuales contienen millones de microvellosidades formando un borde en cepillo que amplía la superficie de reabsorción (véase Fig. 25.2). A continuación se encuentra el asa de Henle, formada por *la rama descendente delgada*, cuyas células son aplanadas y presentan pocas microvellosidades y pocas mitocondrias (véase Fig. 25.2), *la rama ascendente delgada* y *la rama ascendente gruesa,* Este último segmento está formado por células de forma cúbica similares a las que se encuentran en el túbulo proximal, pero que a diferencia de estas últimas tienen pocas microvellosidades, si bien contienen una cantidad importante de mitocondrias (véase Fig. 25.2). Como se observa en la Figura 25.3, la longitud de la rama descendente varía de unas nefronas a otras y depende de dónde se encuentre situado su glomérulo. Los glomérulos situados en la parte más profunda de la corteza, próximos a la médula, presentan un asa de Henle larga que se interna en la médula e incluso puede llegar a la papila. Este tipo de nefronas reciben el nombre de *nefronas yuxtamedulares* y desempeñan un papel importante en la formación de una orina concentrada. Sin embargo, *las nefronas corticales*, cuyos glomérulos se encuentran en la parte más externa de la corteza, presentan un asa de Henle corta. La mayor parte de las nefronas son nefronas corticales.

El asa de Henle se continúa con el *túbulo distal,* que es más corto y más delgado que el túbulo proximal. Está formado por células cúbicas con un estructura similar a la de las células de la rama ascendente gruesa (véase Fig. 25.2). En su parte inicial presenta numerosos doblamientos similares a los del túbulo proximal, con los cuales se puede entremezclar.

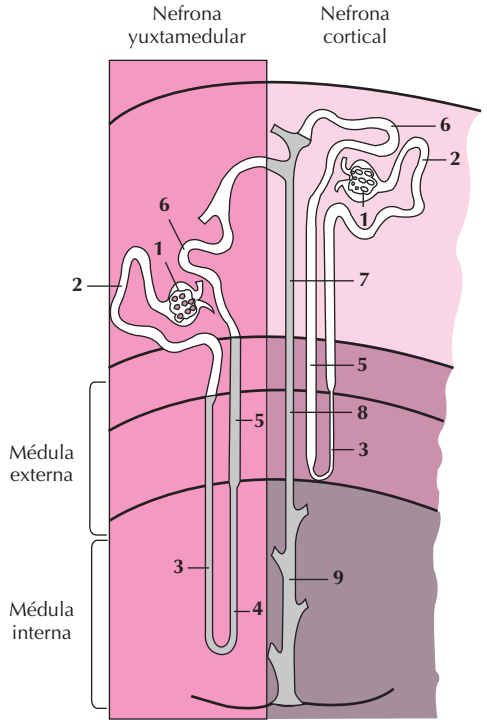


Figura 25.3. Tipos de nefronas. Componentes tubulares de una nefrona. 1: Corpúsculo renal; 2: túbulo proximal; 3: rama descendente del Asa de Henle; 4: rama ascendente delgada del Asa de Henle; 5: rama ascendente gruesa del Asa de Henle; 6: túbulo distal; 7: túbulo colector cortical; 8: túbulo colector medular externo; 9: túbulo colector medular interno.

Los túbulos distales se continúan con los túbulos colectores a través de *los túbulos de conexión*. Estos túbulos son cortos, y en ellos se pueden encontrar repartidas células de los túbulos distales y de los túbulos colectores. En cada túbulo colector cortical drenan de 8 a 10 nefronas, que se continúan hacia la médula con *el túbulo colector medular externo* y, posteriormente, con *el túbulo colector medular interno o papilar*, que desembocan en las papilas.

CIRCULACIÓN RENAL

El riñón está irrigado por la *arteria renal*, rama de la aorta abdominal, que entra en el riñón por el *hilio renal*. La arteria renal se ramifica inmediatamente antes de entrar en el parénquima renal en dos *arterias segmentarias,* anterior y posterior. Cada una de estas arterias, a su vez, se divide progresivamente en ramas cada vez más pequeñas: por este orden, *interlobulares, arcuatas o arciformes* e *interlobulillares (o radiales)* (Fig. 25.4). Las *arterias interlobulares* se dirigen a la corteza a lo largo de las columnas renales hasta la base de las pirámides. A continuación se curvan dando lugar a *las arterias arcuatas o arciformes,*

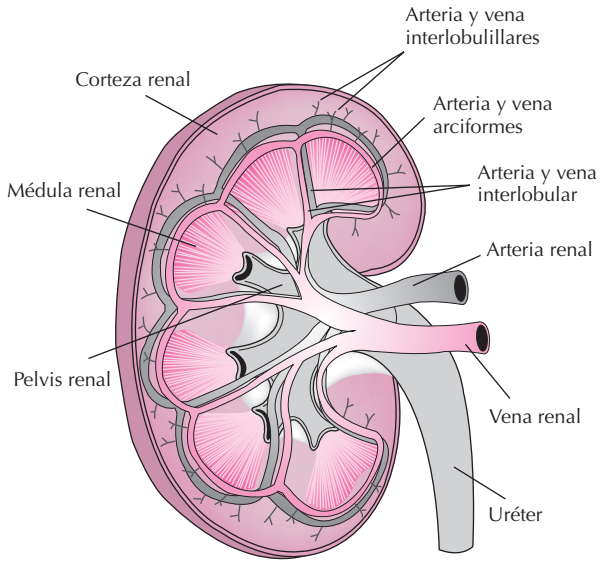


Figura 25.4. Organización vascular del riñón.

que se disponen en un plano paralelo a la superficie del riñón en el límite entre la corteza y la médula externa. A partir de ahí las arterias arciformes se dividen en sentido radial en *las arterias interlobulillares,* que se dirigen a la superficie del riñón. Las arterias interlobulillares se dirigen desde la unión corticomedular hasta la superficie renal y, durante este trayecto, dan origen a las *arteriolas aferentes,* que una vez en el corpúsculo renal se ramificarán en multitud de *capilares glomerulares* por toda la corteza renal. Los capilares glomerulares se reúnen para formar una *arteriola eferente* que abandona el glomérulo. Finalmente, las arteriolas eferentes de los glomérulos superficiales y centrales se convierten en *capilares peritubulares corticales*, mientras que las arteriolas eferentes de los glomérulos profundos descienden hacia el interior de la médula y dan lugar, como mínimo, a dos microcirculaciones diferentes: una corresponde a los *capilares peritubulares de la médula externa* y la otra a los *vasos rectos*, llamados así porque descienden hasta la parte más interna de la médula o papila acompañando a las asas de Henle y a los túbulos colectores (*vasos rectos).*

El retorno venoso en el riñón corre paralelo a la circulación arterial, aunque en sentido contrario (Fig. 25.4). *Las venas interlobulillares* que descienden perpendicularmente a la superficie renal reciben las venas que recogen la sangre precedente de los capilares peritubulares y de los vasos rectos, aunque éstos últimos también pueden drenar directamente en *las venas arcuatas,* que son las que recogen la sangre procedente de las venas interlobulillares. Las venas arcuatas se continúan por *las venas interlobulares* y, finalmente, *la vena renal,* que sale por el hilio renal y drena finalmente a la vena cava inferior. A diferencia del sistema arterial, que no presenta anastomosis, el sistema venoso presenta numerosas colaterales.

INERVACIÓN RENAL

Los riñones poseen inervación simpática y parasimpática que discurre paralela al árbol arterial e inerva principalmente las paredes vasculares, el aparato yuxtaglomerular y los túbulos renales. La inervación simpática es de tipo adrenérgico, mientras que la parasimpática es colinérgica. Esta inervación modula la función renal, y no sólo la función hemodinámica, sino también la función tubular, como se estudiará en el Capítulo 27.

EL APARATO YUXTAGLOMERULAR

El aparato yuxtaglomerular es una estructura compleja que relaciona el polo vascular de los glomérulos renales (parte distal de la arteriola aferente, parte proximal de la arteriola eferente y región mesangial extraglomerular) con una porción diferenciada del túbulo distal de la nefrona. Este conjunto de elementos vasculares y tubulares está constituido por *las células yuxtaglomerulares, la mácula densa* y *las células de la región mesangial extraglomerular* (Fig. 25.5).

Las células yuxtaglomerulares son las células productoras de renina y contienen estructuras granulares en las que se sintetiza y se almacena la enzima. Están localizadas en la túnica media de la arteriola aferente, aunque en ocasiones también pueden aparecer en la arteriola eferente e incluso en la región mesangial extraglomerular. Se piensa que estas células se originan a partir de células musculares lisas modificadas que tienen capacidad secretora. Las células yuxtaglomerulares presentan características típicas de las células epiteliales secretoras; poseen un retículo endoplásmico bien desarrollado y numerosos gránulos citoplásmicos, y contienen además miofilamentos típicos de las células musculares lisas, por lo que se las conoce también como *células mioepiteliales*.

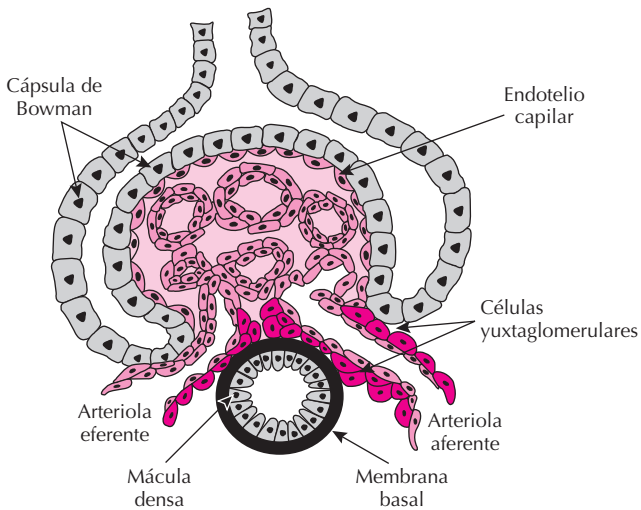


Figura 25.5. Aparato yuxtaglomerular.

La mácula densa es el componente tubular del aparato yuxtaglomerular. Es una estructura diferenciada a partir de una sección del túbulo contorneado distal que acompaña al hilio vascular del glomérulo y que se encuentra en estrecho contacto con las arteriolas aferente y eferente. Gracias a esta idónea localización la mácula densa desempeña un papel regulador importante en el control de la secreción de la renina. Está formada por una agrupación de células epiteliales especializadas, cuyas membranas basales son continuación de las que rodean a la región mesangial extraglomerular. Son células morfológicamente distintas de las del resto del túbulo, que carecen de las interdigitaciones laterales características de éstas y presentan el núcleo situado en posición apical y el aparato de Golgi junto con los orgánulos secretores intracelulares orientados hacia las arteriolas.

Las células de la región mesangial extraglomerular, también denominadas clásicamente *células del Lacis* o *de Goormaghtigh*, se encuentran en el espacio comprendido entre la arteriola aferente y la arteriola eferente, en contacto directo con la mácula densa y rodeadas por una red densa de membranas basales. Estas células, que aparecen como continuación del mesangio intraglomerular, son células no muy bien diferenciadas, que generalmente no presentan granulaciones en su citoplasma y tienen una estructura microscópica similar a las células mesangiales. No se conoce todavía bien la función que desempeñan, aunque posiblemente puedan servir de unión funcional entre la mácula densa y las arteriolas, ya que presentan uniones celulares con estos elementos.

BIBLIOGRAFÍA

Arévalo M. El riñón normal. Embriología. Anatomía e histología. En: Hernando Avendaño L (ed.). *Nefrología clínica*. Panamericana, 1997; pp 3-10.

Barajas L. Anatomy of the yuxtaglomerular apparatus. *Am J Physiol* 1979; 237:F333-F343.

Brenner BM, Zatz R, Ichikawa I. The renal circulations. En: Brenner BM, Rector FC (eds.). *The Kidney* 3ª ed. W.B. Saunders Company, 1986; 124-144.

Dworkin LD, Brenner BM. The renal circulation. En: Brenner BM (ed.). *The Kidney.* Saunders, 1996; 247-285.

Fox SI. Fisiología Renal. En: *Fisiología Humana*. McGraw-Hill Interamericana, 2003; 544-579.

García-Estañ J, Atucha NM, Ramírez A, Vargas F, Quesada T. Circulación medular renal. *Medicine* 1994; 6(58): 2609-2618.

Guyton AC. Formación de orina por los riñones I: filtración glomerular, función tubular y aclaramiento plasmático. En: *Tratado de Fisiología Médica*. 10ª ed. McGraw-Hill Interamericana, 2001; 339-357.

Krieger JN, Sherrard DJ. *Practical fluids and electrolytes*. Appleton & Lange, 1991.

McNaught BR, Callander R. *Illustrated physiology*. Churchill Livingstone, 1990.

Tisher CC, Madsen KM. Anatomy of the kidney. En: Brenner BM (ed.). *The Kidney.* Saunders, 1996; 3-71.

Vander AJ. *Renal Physiology*. McGraw-Hill, 1991.

Capítulo 26

Hermodinámica renal y filtración glomerular

Ma. Clara Ortiz, Noemí M. Atucha, Joaquín García-Estañ

- Mecanismos básicos de formación de la orina
- Filtración glomerular
- Concepto de aclaramiento
- Flujo sanguíneo renal
- Bibliografía

MECANISMOS BÁSICOS DE FORMACIÓN DE LA ORINA

La orina es un producto orgánico formado por agua y una multitud de sustancias en disolución. La formación de la orina es el resultado de la actuación de diversos mecanismos mediante los que el riñón realiza su principal función, la regulación del volumen y de la composición del líquido extracelular. Eliminar sustancias de desecho, ajustar las concentraciones de iones esenciales para las funciones celulares o controlar la cantidad de agua a eliminar son algunas de las funciones particulares que contribuyen a esa función general. Para ello, el riñón realiza una depuración o aclaramiento del plasma que lo atraviesa.

Los mecanismos básicos por los que se forma la orina son tres (Fig. 26.1). El acontecimiento inicial es la *filtración* de una fracción del plasma que atraviesa los capilares glomerulares. A continuación, el filtrado glomerular sufrirá procesos de *reabsorción* o devolución de sustancias filtradas al plasma y de *secreción* o eliminación desde el plasma o desde las células renales a la luz tubular. La orina final, por tanto, será el resultado de la filtración y secreción menos la reabsorción. En condiciones normales, prácticamente todos los productos, excepto las proteínas, son filtrados y reabsorbidos en gran medida. Así, el riñón reabsorbe casi el 99% del agua y sodio filtrados, toda la glucosa, etc. (Tabla 26.1).

FILTRACIÓN GLOMERULAR

El proceso inicial en la formación de la orina es la filtración de una fracción del plasma que atraviesa los capilares glomerulares hacia el comienzo del túbulo proximal o cápsula de Bowman. En esencia, la filtración glomerular tiene lugar, al igual que en el resto de capilares sistémicos, como consecuencia del juego de las llamadas fuerzas de Starling que determinan el intercambio de agua y solutos entre el capilar y el intersticio, es decir, las presiones

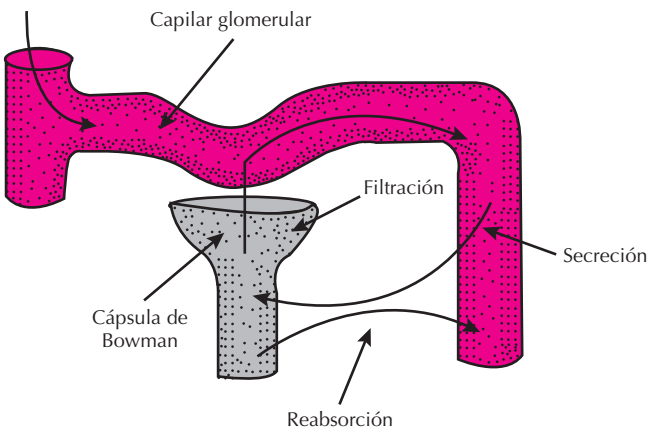


Figura 26.1. Representación esquemática de los procesos básicos de formación de la orina.

Tabla 26.1. Excreción promedio de diversas sustancias filtradas

Sustancia (Unidades)	Cantidad filtrada	Cantidad excretada	Reabsorción fraccional(%)
Agua (litros)	180	0.5-3.0	98-99
Sodio (mEq)	25 000	50-200	> 99
Cloro (mEq)	19 500	50-200	> 99
Potasio (mEq)	720	40-120	80-95
Bicarbonato (mEq)	4 500	0	100
Glucosa (g)	180	0	100
Urea (g)	56	28	50

hidrostáticas y oncóticas en el capilar glomerular y la cápsula de Bowman o porción inicial del túbulo proximal.

Se denomina presión efectiva de filtración (PEF) a la fuerza neta que produce el movimiento de agua y solutos a través de la membrana glomerular. La PEF depende de dos factores:

1) Del *gradiente de presión hidrostática* (ΔPH), que impele el agua y los solutos fuera del capilar glomerular hacia la cápsula de Bowman. El ΔPH es la diferencia entre la presión hidrostática del capilar glomerular (Pcg) y la del túbulo proximal (Ptp).
2) Del *gradiente de presión oncótica* (ΔPO), que retiene al agua y los solutos en el interior del capilar glomerular. El ΔPO es la diferencia entre la presión oncótica del plasma del capilar glomerular (Πcg) y la del túbulo proximal (Πtp). Esta última es despreciable, ya que el filtrado glomerular está esencialmente exento de proteínas.

Así, la PEF se expresa como:

$$PEF = \Delta PH - \Delta PO, \text{ o como } PEF = (Pcg - Ptp) - \Pi cg$$

En la Figura 26.2 se representan estas presiones a lo largo del capilar glomerular. Como se observa, el gradiente de presión hidrostática es prácticamente constante a lo largo del capilar. La curva de esa figura representa el gradiente de presión oncótica. Se aprecia que dicho gradiente aumenta conforme va produciéndose la filtración de agua, con la consiguiente concentración de las proteínas plasmáticas no filtrables. La diferencia entre ambos gradientes es la PEF, y ésta va disminuyendo conforme nos acercamos al final del capilar. Si la PEF llega a cero, la filtración glomerular cesa y decimos que existe *equilibrio de filtración*. No parece ser éste el caso del riñón humano, que se encontraría siempre en *desequilibrio de filtración*, es decir, la PEF siempre es mayor que cero y, por consiguiente, la filtración se produce en toda la longitud del capilar glomerular.

En la fórmula anterior falta un componente esencial para que la ecuación de las fuerzas de Starling esté completa. Se trata del coeficiente de filtración (Kf), que depen-

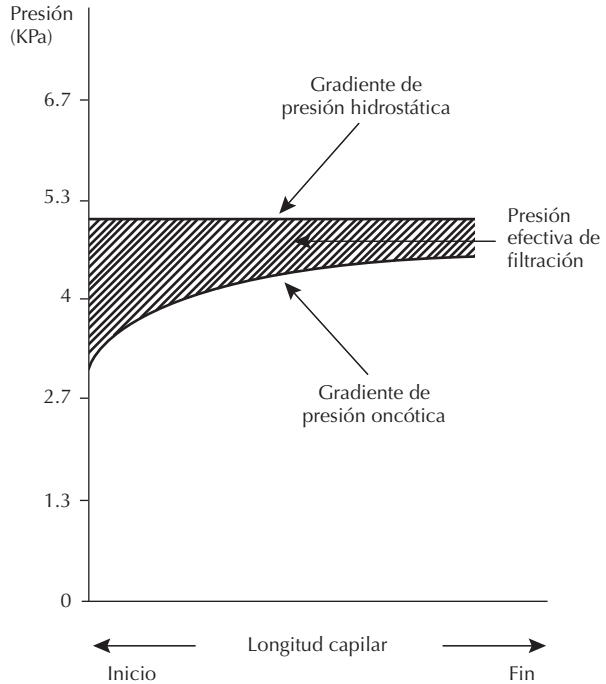


Figura 26.2. Gradientes de presión hidrostática y oncótica a lo largo del capilar glomerular.

de del área capilar total (A) disponible para la filtración y de la permeabilidad (P) de dicha área. Por tanto:

$$Kf = A \times P$$

Así pues, la ecuación completa que define la TFG queda de la siguiente manera:

$$TFG = Kf \times PEF$$

Es decir, la TFG es el producto del coeficiente de filtración y de la presión efectiva de filtración. La enorme cantidad de filtración llevada a cabo por los capilares glomerulares (180 litros/día) se aprecia mejor si la comparamos con la producida en los capilares extrarrenales (20 litros/día). Aunque ambas PEF son similares en otros tipos de lechos, el área de filtración y su permeabilidad es 50 a 100 veces mayor en los capilares glomerulares. Estimaciones recientes del área capilar glomerular dan valores de 1.5 m^2 por 100 gramos de tejido renal, mientras que este valor es de 0.7 m^2 por 100 gramos de tejido en el músculo esquelético. El hecho de que el coeficiente de filtración sea mayor en los capilares glomerulares que en los sistémicos indica que existen importantes diferencias, tanto morfológicas como funcionales, entre ambos. Veamos, pues, las características de la barrera glomerular.

La barrera de filtración glomerular

El aparato filtrante del glomérulo renal es único en el sentido de que es atravesado por grandes volúmenes de líquido y solutos, mientras que restringe el paso a las macromoléculas. Estas propiedades se deben a una compleja ultraestructura en la que se distinguen tres capas: el endotelio capilar, la membrana basal y las células epiteliales o podocitos (Fig. 26.3).

La capa más interna está formada por el ***endotelio*** del capilar glomerular. El endotelio es del tipo fenestrado, y posee grandes aberturas o ventanas de entre 50-100 nm de diámetro que forman la ruta principal de movimiento. El tamaño de estas ventanas está controlado por factores que regulan el volumen de las células endoteliales, sensibles a estímulos humorales y físicos.

La parte central de la barrera de filtración está ocupada por la ***membrana basal glomerular***, formada por una capa central electrodensa de unos 50 nm de grosor y dos externas (láminas rara interna y externa) de unos 20-50 nm de espesor. La membrana basal está formada por glucoproteínas colágenas y no colágenas y proteoglicanos. Estas glucoproteínas tienen una especial importancia, ya que contienen ácido siálico y otros residuos aniónicos que proporcionan una fuerte carga negativa. Esta carga negativa ofrece una significativa resistencia electrostática al paso de macromoléculas con carga negativa.

La capa más externa de la barrera glomerular está constituida por una línea de ***células epiteliales*** discontinuas, los podocitos. Estas células se caracterizan por poseer abundantes proyecciones citoplásmicas que se interdigitan de manera alternativa para cubrir los capilares glomerulares. Éstas están separadas por unos espacios estrechos o hendiduras de filtración de unos 25 nm de anchura, a menudo cubiertos por una delgada membrana. Estas proyecciones contienen filamentos contráctiles que pueden regular la anchura de las hendiduras de filtración. La superficie libre de estas células epiteliales también está recubierta por una capa de glucoproteínas aniónicas que serviría para restringir aún más el paso de moléculas cargadas negativamente.

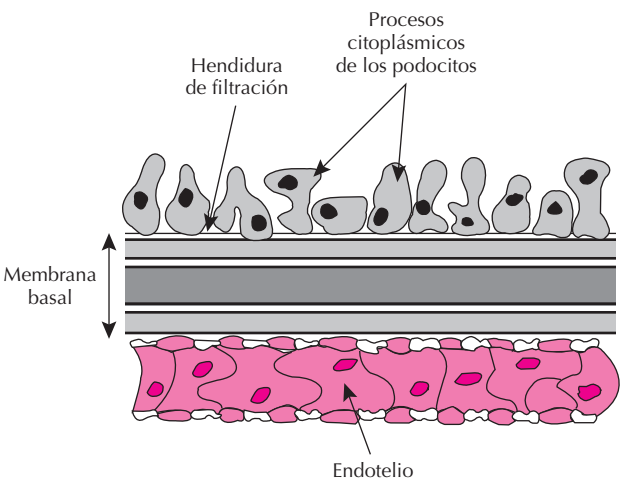


Figura 26.3. Representación esquemática de la barrera de filtración glomerular.

También es importante mencionar aquí la presencia de unos elementos destacados dentro de la estructura glomerular, las ***células mesangiales***, situadas en la región central del glomérulo, entre los capilares. Estas células no participan en la función de barrera del proceso de filtración, pero actúan como elementos de soporte, como células con capacidad de fagocitosis de macromoléculas que atraviesan el endotelio, e incluso como reguladoras de la hemodinámica glomerular, gracias a sus propiedades contráctiles, que permiten disminuir el área de superficie y el flujo sanguíneo glomerulares.

Factores que influyen en el coeficiente de filtración

Durante mucho tiempo se pensó que el Kf era un factor poco importante en la filtración glomerular. De hecho, en algunos textos todavía se le denomina constante de filtración. En la actualidad, gracias a multitud de trabajos de laboratorio, sabemos que el coeficiente de filtración es uno de los determinantes de la filtración. Aunque algunos de los mecanismos implicados no se conocen en su totalidad, sabemos que los cambios que afectan al Kf se deben a alteraciones estructurales de la barrera de filtración o a un cambio del área total disponible para la filtración. Así, se ha descrito que las células intraglomerulares, sobre todo las mesangiales, tienen una importante capacidad contráctil que les permite aumentar o reducir el área de filtración e incluso abrir o cerrar capilares glomerulares, funcionando así como verdaderos esfínteres funcionales. Además, en los últimos años se han encontrado receptores hormonales, para angiotensina II, vasopresina y prostaglandinas entre otros, en las células del mesangio, lo que implica que dichas hormonas pueden modificar el coeficiente de filtración.

Los restantes elementos del glomérulo, células endoteliales, epiteliales y membrana basal, también pueden influir sobre el Kf, no sólo modificando la superficie total de filtración sino también alterando la permeabilidad al agua y los solutos. Esto se ha demostrado en diferentes modelos animales de glomerulonefritis inmunitaria por anticuerpos dirigidos contra los constituyentes de la membrana basal, en modelos de insuficiencia renal por antibióticos, de obstrucción ureteral, etc.

Presiones glomerulares y factores que las modifican

Como hemos visto antes, la filtración glomerular es la consecuencia de un juego de presiones hidrostáticas y oncóticas a lo largo de los glomérulos renales. En esencia, la PEF impele al agua y solutos fuera del capilar glomerular. Si esta presión se hace cero, la filtración cesa.

1) Presión hidrostática glomerular

El principal factor que determina el valor de la PEF es la presión hidrostática de los capilares glomerulares (Pcg). Su valor no está directamente relacionado con el nivel de presión arterial sistémica, sino que en un amplio rango de presiones, de 90 a 160 mm Hg aproximadamente, la Pcg es esencialmente constante y decimos, por tanto, que está autorregulada. Este rango de autorregulación es el mismo en el que la TFG y el flujo sanguíneo renal (FSR) permanecen también constantes (véase más adelante). Sin embargo, fuera de ese rango, la autorregulación renal es virtualmente inexistente y tanto la Pcg como la TFG y el FSR cambian de forma directamente proporcional a la presión arterial.

La constancia de la Pcg se mantiene gracias a la existencia de dos segmentos de resistencia arteriolar al inicio y al final del capilar glomerular. Éstos son las arteriolas aferente o de entrada y eferente o de salida. La resistencia de cada una de ellas depende del tono vascular intrínseco, del tono nervioso simpático y de las hormonas vasoactivas locales, intrarrenales y sistémicas.

La ***arteriola aferente*** es la de mayor diámetro, y es el sitio principal en el que tienen lugar los cambios de resistencia autorregulatorios. Cuando el cambio de resistencia tiene lugar en ella, la Pcg, la TFG y el FSR cambian en la misma dirección. Es decir, una constricción de la arteriola aferente aumenta la resistencia al flujo sanguíneo y desciende el FSR y la Pcg. Por lo tanto, la TFG también disminuye. Al revés, la dilatación aferente aumenta esos tres valores.

Cuando la resistencia se altera en la ***arteriola eferente***, la TFG y el FSR cambian en direcciones opuestas. Así, la constricción eferente aumenta la resistencia al flujo sanguíneo y disminuye el FSR. Sin embargo, aumenta la Pcg y, por consiguiente, la TFG también aumenta. Cuando la arteriola eferente se dilata, la Pcg y la TFG descienden y el FSR aumenta.

Por tanto, es el balance entre las resistencias aferente y eferente lo que determina el valor de la Pcg y de la TFG. Sin embargo, es la suma de ambas resistencias la que regula el FSR. La acción de la angiotensina II, una poderosa hormona vasoconstrictora, es un buen ejemplo de lo que se acaba de exponer. La infusión de dosis moderadamente presoras de esta hormona produce una importante disminución del FSR, pero la TFG no suele variar mucho y suele quedar constante. Este hecho se debe al aumento de la Pcg, como consecuencia de un efecto de vasoconstricción preferente sobre la arteriola eferente. Esta propiedad contribuye al mantenimiento de la Pcg, y de la TFG, en situaciones de hipotensión arterial o de hemorragia.

2) Presión hidrostática tubular

En condiciones normales, la Ptp es relativamente constante. Este valor puede ser modificado por situaciones que aumenten la resistencia al flujo de orina a lo largo de los túbulos renales. Así, la obstrucción intratubular o ureteral aumentará la presión tubular y ello llevará a un descenso del gradiente de presión hidrostática, de la PEF y de la TFG.

3) Presiones oncóticas

El proceso de filtración glomerular proporciona un casi perfecto ultrafiltrado de plasma. Así, la concentración de proteínas en el líquido tubular es mínima y la presión oncótica en la cápsula de Bowman prácticamente despreciable. Como la fracción de filtración del plasma que penetra en los capilares glomerulares es de un 20% y prácticamente no se filtran proteínas, la presión oncótica del capilar glomerular no es constante, sino que aumenta a lo largo del capilar glomerular. Por lo tanto, a medida que se produce la filtración, la PEF va disminuyendo. Así, la presión oncótica del capilar glomerular, que es exactamente igual a la sistémica en el inicio del capilar (sobre los 20 mm Hg), aumenta hasta casi 45 mm Hg en la sangre que sale por el extremo eferente glomerular. A su vez, esta elevada presión oncótica eferente es el principal determinante de la reabsorción del filtrado en los capilares peritubulares.

Las alteraciones en la concentración de proteínas plasmáticas ejercen importantes efectos sobre la TFG. En situaciones de hiperproteinemia, como en el mieloma múltiple, la elevada presión oncótica del capilar glomerular contribuye a una menor TFG. Por el contrario, descensos en la concentración de proteínas plasmáticas, como en los síndromes de malnutrición, contribuirán a una elevada hiperfiltración.

Barrera glomerular a las macromoléculas

A pesar de la alta permeabilidad de la pared capilar glomerular al agua (unos 180 litros/día), las proteínas plasmáticas quedan normalmente excluidas casi por completo del espacio urinario. Las macromoléculas de tamaño menor a los 20 Å de radio molecular (como la inulina) se filtran libremente. Sin embargo, la permeabilidad es nula para sustancias con un radio mayor de 40 Å. Esta *selectividad de tamaño* tiene que ver con la existencia de poros de dimensiones y configuración específicas que limitan el paso de los grandes solutos. Además, dentro de la pared glomerular existe una *selectividad de carga* que excluye a las moléculas cargadas negativamente, mientras que las cargadas positivamente ven favorecido su tránsito. Esta propiedad depende de la presencia de cargas negativas fijas, proporcionadas en buena medida por los residuos de ácido siálico de las glucoproteínas estructurales. Tales cargas negativas se encuentran en todas las regiones de la pared glomerular, pero son más abundantes en las proyecciones citoplasmáticas de los podocitos y en las ventanas o diafragmas situados entre los procesos adyacentes.

Papel del flujo plasmático renal (FPR) en la TFG

Como hemos visto antes, en la ecuación que define la TFG no aparece ninguna referencia a determinantes que no sean el coeficiente de filtración o las presiones hidrostáticas y oncóticas. Sin embargo, la tasa a la cual el plasma entra en los capilares glomerulares influye de manera significativa sobre la TFG. Así, a mayor FPR, mayor será la TFG. La causa es que, bajo esas circunstancias, la presión oncótica glomerular aumentará más despacio y, por consiguiente, la PEF disminuirá más lentamente a lo largo del capilar glomerular, permitiendo una mayor filtración. Sin embargo, este efecto del FPR sobre la TFG es importante prácticamente sólo cuando existe equilibrio de filtración (Fig. 26.4).

Características del filtrado glomerular

Como se ha indicado antes, el filtrado es un ultrafiltrado casi perfecto del plasma que atraviesa los capilares

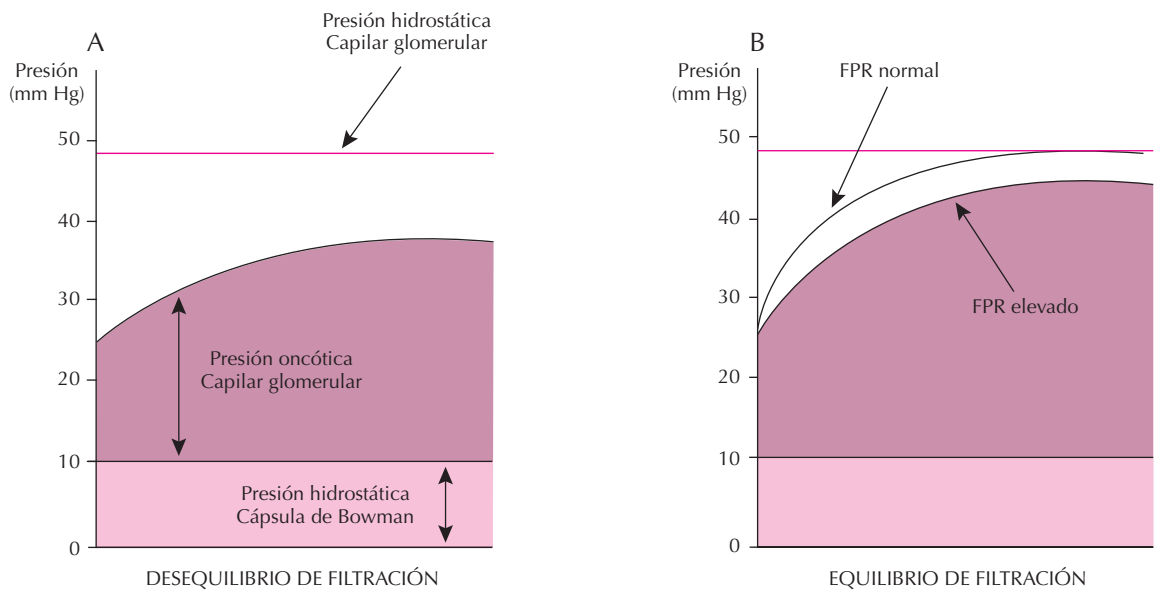


Figura 26.4. Dinámica glomerular en situación de desequilibrio (*A*) y de equilibrio (*B*) de filtración.

glomerulares. Y no es perfecto porque, aunque en muy pequeña proporción, algunas proteínas pequeñas atraviesan la barrera glomerular. Por ejemplo, la albúmina se encuentra en el líquido tubular en una concentración de 1 mg/100 mL. Esto no supone sino una pequeñísima fracción de la albúmina plasmática (3.5 g/100 mL). Es decir, la albúmina es restringida en un 99.97%.

Con respecto al resto de sustancias que son libremente filtradas, su concentración en la cápsula de Bowman es prácticamente idéntica a la del plasma. Sin embargo, es necesario decir aquí que el término "libremente filtradas" hace referencia a todas aquellas sustancias que circulan libremente en el plasma y que, por lo tanto, no son transportadas por las proteínas plasmáticas. Así, en el caso de las moléculas vehiculizadas por la albúmina u otras proteínas, su concentración en la cápsula de Bowman será igual a la de su concentración plasmática libre o no unida a proteínas. Por último, incluso en el caso de sustancias no unidas a proteínas, su concentración en el filtrado glomerular es ligeramente inferior a la concentración plasmática debido al efecto Gibbs-Donnan de las proteínas plasmáticas. Sin embargo, este efecto es pequeño y en la práctica suele obviarse.

CONCEPTO DE ACLARAMIENTO

El concepto de aclaramiento o depuración no es un término exclusivo del riñón. Se define como el volumen de plasma completamente liberado de una determinada sustancia en la unidad de tiempo. En el riñón, el aclaramiento de una sustancia medirá el volumen de plasma depurado de esa sustancia, la cual, por consiguiente, es eliminada en la orina. De la misma forma, se pueden medir aclaramientos en pulmón o hígado y obtener conclusiones respecto al modo en que las sustancias son metabolizadas por estos órganos. Es decir, el aclaramiento es una medida empírica de la capacidad de un determinado órgano para eliminar una sustancia del plasma.

Puesto que ya conocemos los mecanismos básicos de formación de la orina, resulta evidente que el aclaramiento renal de una sustancia es el resultado de la suma de lo filtrado y secretado, menos lo reabsorbido. En un principio, todas las sustancias filtradas en los glomérulos son inicialmente depuradas del plasma. Sin embargo, la magnitud final de este aclaramiento depende de si esa sustancia se secreta o si, como ocurre comúnmente, se reabsorbe. Para comprender cómo se calcula un aclaramiento, imaginemos una sustancia ideal S que no se reabsorba ni secrete, que sólo se filtre. En estas condiciones, la cantidad de S excretada, y por tanto su aclaramiento (C), es exactamente igual a la cantidad filtrada:

$$Cs = \text{Filtración de S} = \text{Excreción de S}$$

La cantidad filtrada de S se puede determinar si conocemos su concentración plasmática ([S]p, mg/mL) y el volumen de plasma total que se filtra, o sea, la tasa de filtración glomerular (TFG). En el caso de la sustancia que nos ocupa, y dado que sólo se filtra, la TFG es la cantidad de plasma depurado de S, es decir el aclaramiento de S (Cs, mL/min):

$$\text{Filtración de S (mg/min)} = Cs \times [S]p$$

La cantidad excretada se calcula conociendo el flujo urinario o diuresis (FU, mL/min) y la concentración urinaria de S ([S]o, mg/mL):

$$\text{Excreción de S (mg/min)} = FU \times [S]o$$

Si sustituimos ambos términos en la primera ecuación, obtendremos:

$$Cs \times [S]p = FU \times [S]o$$

Despejando, resulta que el aclaramiento de S es igual al cociente orina/plasma multiplicado por la diuresis:

$$Cs = \frac{FU \times [S]o}{[S]p}$$

Por lo tanto, el aclaramiento renal de la sustancia S es la relación entre su velocidad de excreción renal y su concentración en el plasma. Obsérvese que es la concentración plasmática la usada, ya que sólo se filtra el plasma. En términos fisiológicos, el aclaramiento es una medida muy útil de información sobre los procesos que una sustancia sufre en el riñón. Así, una sustancia ideal como la mencionada anteriormente, que se filtra libremente y que no se reabsorbe ni se secreta, es la ideal para calcular la TFG. Afortunadamente, esa sustancia existe. La inulina (In), un polisacárido de fructosa, cumple esos requisitos y se usa habitualmente para determinar la TFG:

$$CIn = TFG$$

Además, la comparación del aclaramiento de cualquier sustancia con el de la inulina es un parámetro muy útil para comprender la dirección neta de los procesos que dicha sustancia ha sufrido. Así, una sustancia cuyo aclaramiento sea mayor que el de inulina ha debido sufrir procesos de secreción neta (aunque haya podido reabsorberse en cierta medida). Por el contrario, un aclaramiento menor al de inulina indica que la sustancia se ha reabsorbido de forma neta (aunque haya podido ser secretada también en parte).

Aclaramiento de inulina como índice de filtración glomerular

El aclaramiento de inulina sirve para medir la TFG, porque esta sustancia sólo se filtra, no se reabsorbe ni se secreta. En segundo lugar, la inulina no se une a las proteínas plasmáticas (lo que impediría su filtración) y no es

catabolizada por las células tubulares renales. Por último, la inulina es una sustancia biológicamente inerte y carente de toxicidad. Desafortunadamente, el uso del aclaramiento de inulina queda limitado por el hecho de que no es un producto endógeno. Por lo tanto, debe ser administrada exógenamente y su concentración plasmática mantenida dentro de unos límites constantes. En la práctica clínica, el aclaramiento de inulina se reserva para la investigación. Además de la inulina, otras sustancias con características parecidas se usan para el cálculo de la TFG. Entre ellas, la creatinina, el manitol, la sacarosa y el iotalamato. Un caso especial lo constituye la creatinina, la sustancia más comúnmente utilizada en clínica.

Aclaramiento de creatinina como estimación de la filtración glomerular

La creatinina es una sustancia endógena que cumple algunos de los requisitos necesarios para la determinación de la TFG. Su concentración plasmática, reflejo del metabolismo muscular, se mantiene bastante constante (en condiciones normales, alrededor de 1 mg/mL). La creatinina no se une a proteínas plasmáticas, se filtra libremente en los glomérulos renales, no se reabsorbe en los túbulos y no es metabolizada durante su paso por el riñón. Sin embargo, la creatinina es secretada hacia la luz tubular, por lo que su excreción es la suma de lo filtrado más lo secretado. Esta secreción hace que el valor del aclaramiento de creatinina sea un 20% mayor de lo normal (que el de inulina). Teniendo en cuenta esta limitación, el aclaramiento de creatinina se usa con mucha frecuencia en la práctica clínica diaria, especialmente el aclaramiento de 24 horas (la orina es recogida durante un día completo). Habitualmente, se acostumbra a indicar el aclaramiento de creatinina en los seres humanos por unidad de superficie corporal, y su rango normal es de 80 a 100 mL/min por 1.73 m^2 de área de superficie corporal.

Es importante saber que la TFG desciende con la edad en individuos sanos y, naturalmente, el aclaramiento de creatinina también disminuye con el paso del tiempo. Como la concentración plasmática de creatinina se mantiene esencialmente constante a lo largo de la vida, este descenso del aclaramiento de creatinina con la edad se debe a una disminución paralela de la función renal que origina una menor filtración y excreción. Una práctica habitual, y muy cómoda y orientativa en la práctica clínica, es la de utilizar sólo la concentración plasmática de creatinina en vez del aclaramiento completo. Como la creatinina sólo se elimina del organismo por el riñón, cualquier impedimento a su libre excreción producirá aumentos proporcionales de su concentración plasmática. Así, una reducción de la función renal del 50% multiplicará por dos la concentración plasmática de creatinina. Una posterior reducción a la mitad, volverá a multiplicar por dos los valores plasmáticos. Por lo tanto, el uso del inverso de la concentración plasmática de creatinina nos proporciona un índice aceptable del porcentaje de función glomerular todavía disponible. En la Figura 26.5, se aprecia esta relación entre la creatinina plasmática y su aclaramiento.

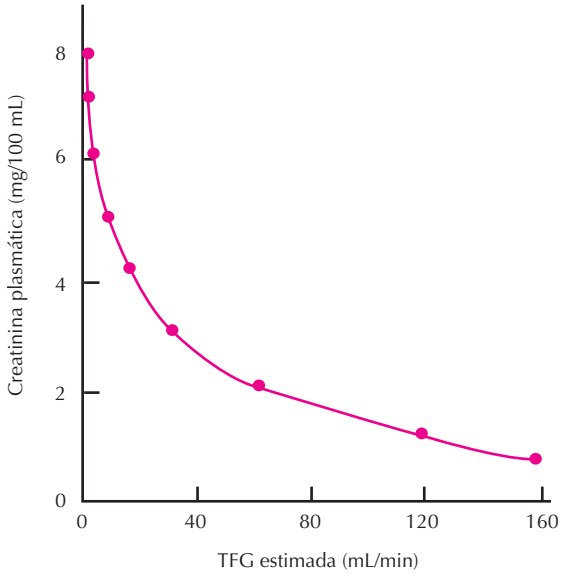


Figura 26.5. Relación entre la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada y la concentración plasmática de creatinina.

FLUJO SANGUÍNEO RENAL

Los dos riñones de una persona adulta reciben un flujo sanguíneo de unos 1200 mL por minuto, lo que representa aproximadamente un 20% del gasto cardíaco. Teniendo en cuenta que el peso de ambos riñones (alrededor de 300 gramos) es de un 0.4% del peso corporal total, el flujo sanguíneo renal (FSR) es de unos 4 mL/min por gramo de tejido. Es éste un flujo muy elevado comparado con el de otros tejidos bien irrigados, como el corazón o el cerebro. Obsérvese en la Tabla 26.2 cómo el FSR es excesivo para la cantidad de oxígeno que se extrae; sin embargo, como el FSR es tan grande, el consumo renal de oxígeno por gramo de tejido es de los mayores del organismo, sólo superado por el miocardio.

La mayor parte del FSR (un 90%) perfunde la corteza renal y aproximadamente un 10% irriga la médula, mientras que sólo un 1 a 2% se encarga del tejido papilar. Los valores máximos de FSR se alcanzan sobre los 20-30 años de edad y descienden gradualmente hasta alcanzar un 60% en las personas ancianas. Una gran cantidad de factores pueden modificar de manera crónica el FSR. Así, el embarazo lo puede aumentar casi en un 50%, principalmente a causa de las hormonas gestacionales. Tras la extirpación de un riñón, el flujo sanguíneo hacia el otro aumenta poco a poco y puede incluso alcanzar un valor doble del normal en el transcurso de unas 2 semanas. Esta gran reserva permite mantener una función renal prácticamente normal en situaciones de menor masa renal funcionante.

Tabla 26.2. Flujo sanguíneo y consumo de oxígeno de diversos órganos en el ser humano

Órgano	Peso (g)	Flujo sanguíneo (mL/min/100 g)	Diferencia arteriovenosa de O_2 (μmol/100 mL)	Consumo de O_2 (μmol/min/100 g)
Corazón	300	84	508	431
Riñón	300	420	63	267
Cerebro	1 400	54	276	147
Piel	3 600	13	111	15
Músculo	31 000	3	267	7

Como ya se ha mencionado anteriormente, sólo se filtra el plasma que atraviesa los capilares glomerulares. Así, con un hematocrito normal de un 45%, el flujo plasmático renal (FPR) es de unos 660 mL/min (1200 × 0.55). De todo este plasma, en condiciones normales sólo se filtran unos 100 mL/min (TFG). A la relación entre el plasma que entra en el riñón y el que es filtrado se le denomina ***fracción de filtración*** (FF). Su valor normal es alrededor del 20% y se calcula mediante la siguiente fórmula: FF (%) = (TFG/FPR) × 100.

Autorregulación del FSR

El término autorregulación no es en absoluto exclusivo del riñón sino que, en general, cada órgano es capaz de autorregular su flujo sanguíneo, es decir, de mantener constante su aporte sanguíneo ante cambios de la presión arterial. Como sabemos, la ecuación básica que determina el flujo sanguíneo en cualquier órgano es:

Flujo = Presión / Resistencia

Es evidente entonces que el FSR está determinado principalmente por la presión arterial sistémica (podemos dejar a un lado ahora la presión venosa) y por el estado de contracción del músculo liso arteriolar renal. Esa ecuación predice que si se aumenta la presión arterial un 50%, el FSR aumentará otro 50%. Sin embargo, en el riñón y en otros órganos, el flujo sanguíneo se mantiene esencialmente constante ante amplias variaciones de presión. Ello ocurre porque el riñón realiza el ajuste necesario en su resistencia vascular a medida que la presión arterial varía desde su valor normal. Así, si la presión arterial aumenta, la resistencia arteriolar renal también aumenta hasta que el FSR queda en un valor similar al inicial.

Una importante característica es que la autorregulación del FSR no es eficaz a cualquier nivel de presión arterial. Así, hay un rango de presiones en el que este fenómeno es muy eficaz para controlar los cambios de presión arterial. Este es el *rango de autorregulación* y va de 90 a 160 mm Hg (Fig. 26-6). Entre estos límites, el FSR permanece prácticamente constante. Sin embargo, por encima o por debajo de esos límites, el FSR cambia en relación directa al cambio de la presión arterial. El fenómeno autorregulatorio renal no sólo afecta al FSR, sino que, al estar basado en cambios de resistencia en las arteriolas aferentes, también sirve para autorregular la TFG y, así, prevenir grandes cambios en la excreción de agua y solutos. De esto se deduce, y así ocurre efectivamente, que la presión del capilar glomerular y la presión efectiva de filtración también se autorregulan ante cambios de la presión arterial.

Desde hace tiempo se sabe que el fenómeno autorregulatorio renal es completamente intrínseco al riñón, ya que puede ser comprobado en un riñón completamente aislado de cualquier influencia nerviosa o humoral. Actualmente se aceptan dos mecanismos que contribuyen a la autorregulación renal. Uno es el mecanismo miogénico y otro el de la retroalimentación glomerular. Se cree que ambos contribuyen en un 50% cada uno. El *mecanismo miogénico* es similar al descrito para otros órganos. Consiste en la contracción del músculo liso de la pared vascular en respuesta a la distensión de la pared del vaso ocasionada por el aumento de la presión arterial. El *mecanismo de retroalimentación glomerular* se basa en la proximidad anatómica entre la arteriola aferente y una parte especializada del asa ascendente de Henle, las células de la mácula densa. Un aumento de presión arterial tiende a

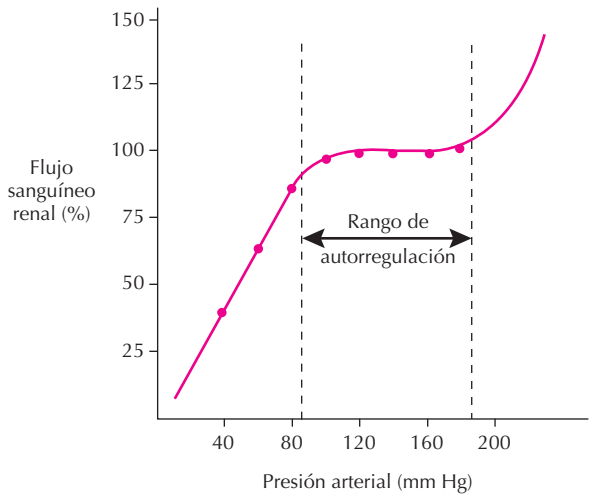


Figura 26.6. Autorregulación del flujo sanguíneo renal. Una curva similar se obtiene para la tasa de filtración glomerular.

aumentar la Pcg y el FSR. El aumento de la Pcg aumenta la TFG, y así el asa de Henle recibe una mayor cantidad de líquido tubular. Las células de la mácula densa detectan ese aumento de líquido y liberan una sustancia o mediador vasoconstrictor que, actuando en el músculo liso de la arteriola aferente adyacente, aumenta las resistencias vasculares y reduce la Pcg, la TFG y el FSR. Hasta la fecha, ni el elemento o los elementos detectados por las células de la mácula densa ni la naturaleza del mediador se conocen. Debe quedar claro que, siempre que se esté dentro del rango de autorregulación, los descensos de la presión arterial ocasionarán cambios en el mismo sentido en las resistencias vasculares. Así, un menor estiramiento de las células musculares lisas causa relajación miogénica, y un descenso del flujo tubular a nivel de la mácula densa origina una menor activación del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular.

El mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular no sólo funciona ante cambios de presión arterial, sino que en situaciones en las que la TFG aumenta (p. ej., tras la administración de fármacos vasodilatadores) o la reabsorción en el túbulo proximal es inhibida (como hace el diurético acetazolamida), este mecanismo es útil para, mediante la reducción de la TFG, reducir el exceso de líquido tubular que, de otra manera, sería eliminado en la orina.

Medición del FSR

La técnica más ampliamente usada se basa en la determinación del aclaramiento del ácido para-amino-hipúrico (PAH). El PAH es una sustancia que se filtra en el glomérulo y, cuando su concentración plasmática es baja (de 1 a 6 mg %), se secreta en su totalidad desde los capilares peritubulares hacia la luz del túbulo proximal. Como no hay reabsorción, el efecto neto es que todo el plasma que entra en los glomérulos queda completamente limpio de PAH. Es decir, mide el FPR total. Sin embargo, hay algunas zonas donde no se produce secreción tubular y, por tanto, la extracción renal del PAH no es del 100% (suele ser de un 85 a 90%). Por consiguiente, el aclaramiento de PAH mide realmente el FPR efectivo (FPRe):

$$C_{PAH} = FPRe = ([PAH]o \times FU) / [PAH]p$$

Para medir el FPR total, necesitamos conocer la cantidad de PAH extraída del plasma renal. Para ello, además de los parámetros anteriores necesitamos conocer la concentración de PAH en la vena renal:

$$FPRt = ([PAH]o \times FU) / ([PAH]arterial - [PAH]venoso)$$

Por último, para conocer el flujo sanguíneo renal, necesitamos el hematocrito:

$$FSR = FPR / (1\text{-}Hematocrito/100)$$

En la práctica clínica también se utilizan otras sustancias que se comportan de manera similar al PAH. Entre ellas, el Diodrast, con un porcentaje de extracción renal inferior al del PAH.

BIBLIOGRAFÍA

Arendshort WJ, Gottschalk CW. Glomerular ultrafiltration dynamics: euvolemic and plasma volume-expanded rats. *Am J Physiol* 1980; 229 (8): F171-F186.

Beeuwkes R III. The vascular organization of the kidney. *Ann Rev Physiol* 1980; 42:531-555.

Brenner BM, Dworkin LD, Ichikawa I. Glomerular ultrafiltration. En: *The Kidney*. 3ª ed. Brenner BM, Rector FC (eds.). W.B. Saunders Company, 1986; 124-144.

Brenner BM, Coe FL, Rector FC. The glomerular microcirculation. En: *Renal physiology in health and disease*. Brenner BM, Coe FL, Rector FC (eds.). W.B. Saunders Company, 1987; 12-17.

Brenner BM *et al*. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. II. Plasma-flow dependence of GFR. *Am J Physiol* 1972; 223(5):1184-1190.

Briggs JP, Schnermann J. The tubuloglomerular feedback mechanism: functional and biochemical aspects. *Ann Rev Physiol* 1987; 49:251-293.

Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Glomerular ultrafiltration. *Federation Proc* 1974; 33:14-20.

Guyton AC. Formación de orina por los riñones I: filtración glomerular, función tubular y aclaramiento plasmático. *Tratado de Fisiología Médica*, 10ª ed., McGraw-Hill Interamericana, 2001; 339-357.

Knox FG *et al*. Regulation of glomerular filtration and proximal tubule reabsorption. *Circ Res* 1975; 36(Suppl. I):107-118.

Laiken ND, Fanestil DD. Filtración y caudal sanguíneo. En: *Best y Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*. West JB (ed.), 11ª ed. Panamericana, 1986; 548-560.

Levinsky NG, Levy M. Clearance Techniques. En: *Handbook of Renal Physiology*, Berliner RW, Orloff J (eds.). American Physiological Society, 1973; Sec. 8.

Maack T. Renal clearance and isolated kidney perfusion techniques. *Kidney International* 1986; 30:142-151.

Navar LG. Renal autoregulation: perspectives from whole-kidney and single nephron studies. *Am J Physiol* 1978; 234: F357-F364.

Navar LG, Bell PD, Evan AP. The regulation of glomerular filtration rate in mammalian kidneys. En: *Physiology of membrane disorders*. Andreoli TE, Hoffman JF, Fanestil DD, Schultz SG (eds.). Plenum Publishing Corporation, 1986; 637-666.

Oken DE. Does the ultrafiltration coefficient play a key role in regulating glomerular filtration in the rat? *Am J Physiol* 1989; 256(25): F505-F515.

Ortiz MC, Atucha NM, Lahera V, Vargas F, García-Estañ J. Importance of nitric oxide and prostaglandins in the control of the rat renal papillary circulation. *Hypertension* 1996; 27: 377-381.

Osgood RW, Reineck HJ, Stein JH. Methodological considerations in the study of glomerular ultrafiltration. *Am J Physiol* 1982; 242(11): F1-F7.

Valtin H. Glomerular filtration. En: *Renal function. Mechanisms preserving fluid and solute balance in health*, 2ª ed. Little, Brown and Company, 1983; 43-63.

Vander AJ. *Renal Physiology*. 4ª ed. McGraw-Hill, 1991.

Capítulo 27

Manejo tubular del filtrado glomerular

Alberto Tejedor y Victoria Cachofeiro

- Bases físicas y químicas del transporte
- El transporte de agua y solutos a lo largo de la nefrona
- Exploración de las funciones tubulares
- Resumen
- Bibliografía

BASES FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL TRANSPORTE

Los dos elementos que hay que considerar al estudiar cada sistema de transporte son el *mecanismo molecular del transporte* y la *fuerza impulsora* del mismo.

Mecanismo de transporte (Tabla 27.1)

- *Difusión pasiva*. La difusión pasiva es prácticamente inexistente en las especies muy ionizadas, pero puede observarse con solutos poco o nada ionizados. Sigue los mismos principios que la difusión de agua y se conoce como difusión no iónica.
- *Arrastre de solutos*. Tanto los solutos iónicos como los no iónicos pueden atravesar la membrana a través de poros de agua arrastrados por el agua. Este fenómeno se conoce como "arrastre por solvente".
- *Transporte paracelular*. Existe también una forma de transporte pasivo paracelular en la que el agua y los solutos aprovechan para su desplazamiento los espacios existentes entre las células del epitelio. La barrera de permeabilidad de este tipo de transporte pasivo reside en las uniones estrechas, estructuras proteicas altamente organizadas que establecen puentes estructurales entre las células adyacentes, pero sin que exista una verdadera contigüidad entre sus citoplasmas.
- *Difusión facilitada*. El concepto de difusión facilitada es amplio y agrupa a todos los mecanismos de transporte que no obedecen a procesos de difusión. Habitualmente participan proteínas intrínsecas de la membrana tipo II, y se dividen clásicamente en "transportadores" y "canales" en función de las características bioquímicas del transporte.

a) Transportadores: son específicos para ciertos sustratos y tienen una cinética de saturación, de modo que cuanto más sustrato hay más se transporta hasta llegar a una concentración límite, por encima de la cual, aunque aumente el sustrato disponible no aumenta el transporte del mismo. Las bombas activas tienen un sistema de transporte de tipo "transportador", pero con actividad de ATPasa.

b) Canales: también son específicos, pero sólo intervienen en el transporte de iones inorgánicos. Los canales varían entre dos posiciones, *abierta* o *cerrada*, y no tienen posiciones intermedias. La actividad de los canales puede estar regulada por un receptor del propio canal o por cambios en el voltaje celular.

Fuerza impulsora del transporte

El transporte de solutos está dirigido por dos tipos de gradientes:

- Gradiente de concentración: participa en el transporte de solutos iónicos y no iónicos.
- Gradiente de potencial electroquímico: participa en el transporte de solutos iónicos.

Ambos gradientes están relacionados entre sí. El establecimiento de un transporte iónico determinado por un

Tabla 27.1 Ejemplos de los distintos tipos de transporte a nivel del epitelio renal

Especie	Transporte	Resultado eléctrico	Ejemplos
Soluto no iónico	Uniporte	Transporte electroneutro	Uniportadores basolaterales de glucosa, aminoácidos
Soluto no iónico + soluto iónico	Cotransporte	Transporte electrógeno	cotransportadores apicales de Na^+ con glucosa, aminoácidos
Soluto iónico	Uniporte	Transporte electrógeno	Bomba de H^+
Solutos iónicos con la misma carga	Intercambio	Transporte electroneutro: mismo número de cargas en las dos direcciones	Intercambiador Na^+ x H^+ Intercambiador $2Na^+$ x Ca^{++} Intercambiador HCO_3^- x Cl^- Bomba H^+, K^+-ATPasa
		Transporte electrógeno: distinto número de cargas en las dos direcciones.	Bomba $3Na^+$, $2K^+$-ATPasa
Solutos iónicos con distintas cargas	Cotransporte	Transporte electroneutro: mismo número de cargas positivas y negativas.	Cotransportador Cl^-:Na^+ del túbulo distal. Cotransportador Na^+:K^+:$2Cl^-$ del asa de Henle.
		Transporte electrógeno: mayor número de cargas positivas o negativas.	Cotransportador apical proximal $2Na^+$:$PO_4H_2^-$
	Intercambio	Transporte electrógeno: distinto número de cargas netas en las dos direcciones.	Intercambiador basolateral proximal ($3HCO_3^-$:Na^+) x Cl^-

gradiente de concentración puede determinar un gradiente electroquímico secundario útil para dirigir un segundo transporte.

Se llama transporte pasivo a aquél que tiene lugar a favor de al menos uno de los dos gradientes. Al llevarse a cabo dicho transporte se disipa energía.

Se llama transporte activo a aquél que tiene lugar en contra de gradiente. Este tipo de transporte, termodinámicamente desfavorable, requiere energía que obtiene mediante la hidrólisis de enlaces ricos en ella, habitualmente procedentes del ATP. Las proteínas implicadas en el transporte activo tienen, habitualmente, actividad ATPasa y se conocen como bombas o ATPasas de transporte. Las principales bombas conocidas son las de Na^+ e H^+.

Epitelios permeables e impermeables

La permeabilidad de la unión estrecha varía de un epitelio a otro y confiere a éste su carácter propio de *altamente permeable* o *poco permeable*. En los epitelios con uniones estrechas poco o nada permeables (asa de Henle, túbulo colector cortical en ausencia de aldosterona) la vía de transporte paracelular es relativamente poco importante frente a las vías transcelulares. Estos epitelios son "epitelios impermeables". En cambio, en los epitelios con uniones estrechas más permeables (túbulo proximal, túbulo colector cortical en presencia de aldosterona) la vía paracelular puede llegar a ser más importante en términos cuantitativos que la transcelular. Son epitelios caracterizados por un transporte global isotónico, y se conocen como "epitelios permeables".

En algunos epitelios (túbulo colector cortical), la permeabilidad de la vía paracelular puede ser regulada por agentes externos como la aldosterona.

EL TRANSPORTE DE AGUA Y SOLUTOS A LO LARGO DE LA NEFRONA

Túbulo proximal

a) Función fisiológica

La función primordial del túbulo proximal es reducir en un 70-80% la carga filtrada mediante la recuperación de agua, sales, glucosa, aminoácidos, bicarbonato y fosfato. Sin el túbulo proximal, la cantidad de líquido procedente del glomérulo supondría tal cantidad para el resto de los segmentos que ninguno de ellos podría llevar a cabo su labor. Los 2 millones de túbulos proximales de ambos riñones reciben 180 litros cada día. Por lo tanto, cada túbulo proximal recibe 0.1 mL/día. Basta con que el 1% de túbulos proximales no cumpla su fin para que el organismo pierda en un solo día 20 litros de agua, 3000 mEq de Na^+ y la totalidad de su bicarbonato. Si el túbulo proximal no reduce la carga urinaria al 20-30% de la carga filtrada, la supervivencia es imposible.

Los dos elementos claves para asegurar que cada túbulo proximal reabsorba el 70-80% de la carga filtrada son:

- El balance glomérulo-tubular.
- La bomba de sodio.

El balance glomérulo-tubular (no confundir con el *feedback* túbulo-glomerular de la mácula densa –véase Capítulo 26–) consiste en que la sangre que sale del glomérulo por la arteriola eferente se distribuye por los capilares que rodean el túbulo proximal. Dicha sangre está más concentrada de lo habitual, ya que en el glomérulo perdió todo el ultrafiltrado que constituye el filtrado glomerular. De este modo, la concentración de proteínas del plasma que baña a los túbulos proximales, y por tanto su presión oncótica, es muy alta. Y es tanto mayor cuanto mayor es el filtrado glomerular. Esta presión oncótica del capilar tiende a reabsorber líquido desde la luz del túbulo, y este líquido a su vez arrastra a otros solutos como la urea (arrastre por solvente). Por otro lado, la membrana basolateral del túbulo proximal contiene Na^+, K^+-ATPasa capaz de crear un gradiente electroquímico de Na^+ dentro de la célula, permitiendo la entrada de Na^+ por el borde en cepillo a través de sistemas de cotransporte de Na^+ con glucosa, aminoácidos, ácidos orgánicos, fósforo, etc., o de cotransporte de Na^+ x H^+.

Este último antiportador Na^+ x H^+ (NHE3) del borde en cepillo transporta Na^+ desde la luz a la célula a favor del gradiente de Na^+ que crea la Na^+, K^+-ATPasa, al tiempo que segrega H^+ hacia la luz. En la luz tubular, los H^+ segregados se combinan con el HCO_3^- filtrado. En presencia de la anhidrasa carbónica del túbulo tiene lugar la reacción:

$$HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_3H_2 \rightarrow CO_2 + H_2O$$

CO_2 y H_2O atraviesan libremente la membrana celular y, en el interior de la célula, en presencia de otra anhidrasa carbónica intracelular, tiene lugar la reacción contraria:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow CO_3H_2 \rightarrow HCO_3^- + H^+$$

El H^+ es utilizado por el intercambiador NHE3, que lo secreta de nuevo al túbulo, mientras que el HCO_3^- atraviesa la membrana basolateral a través de trasportadores específicos y alcanza el capilar. De este modo, la secreción proximal de H^+ se utiliza para reabsorber cerca del 90% del bicarbonato filtrado.

La reabsorción de bicarbonato y la reabsorción de agua determinada por el balance glomérulo tubular hacen que la concentración de cloro en el líquido intratubular aumente progresivamente. En la parte final del túbulo proximal el cloro está más concentrado que en el plasma. Además, el cotransporte de Na^+ a lo largo del túbulo proximal con sustancias electroneutras, como la glucosa o los aminoácidos, ha ido creando un potencial electronegativo en la luz. El gradiente de concentración de Cl^- y el poten-

cial electronegativo de la luz favorecen la reabsorción pasiva de grandes cantidades de Cl^-, que arrastra cationes (Na^+, K^+) y agua, contribuyendo también a la reabsorción de urea (arrastre por solvente). Esta forma de reabsorción tiene lugar a través de las uniones estrechas entre las células (*vía paracelular*), y justifica la reabsorción del 50-60% del Cl^- en el túbulo proximal. El otro 40-50% del transporte de Cl^- tiene lugar mediante el paso a la célula por transportadores apicales, y de la célula al capilar mediante transportadores basolaterales específicos (*vía transcelular*).

El conjunto de túbulos proximales de los riñones consigue reducir la carga filtrada de 180 litros/día de agua y electrólitos con una composición similar a la del plasma, a unos 20 litros/día de líquido isotónico casi similar, desprovisto de bicarbonato y con ausencia virtual de glucosa, aminoácidos y fosfato (Fig. 27.1).

Además de sus funciones sobre el transporte de agua y electrólitos, y su papel en la recuperación de bicarbonato, glucosa, fosfato y aminoácidos filtrados, el túbulo proximal interviene en:

- Amoniogénesis: mediante la utilización de glutamina como sustrato energético, es capaz de obtener y excretar hacia la luz del túbulo NH_3/NH_4^+, que será crítico para la función de acidificación distal.
- Síntesis de $1,25(OH)_2D$: la mitocondria del túbulo proximal contiene 1-α-hidroxilasa, capaz de transformar el derivado de la vitamina D, 25OHD, en el metabolito activo de la vitamina D, $1,25(OH)_2D$, crítico en la absorción intestinal de calcio, fósforo y magnesio, y en la mineralización del osteoide óseo.
- Absorción y secreción de ácidos orgánicos.
- Absorción y secreción de bases orgánicas.

b) Transportadores

1. $Na^+ \times H^+$ (NHE) (apicales y basolaterales)

NHE 3: es exclusivamente apical y específico del riñón; se localiza a nivel del túbulo proximal y el asa de Henle. Su función es la secreción de H^+ a la luz en intercambio electroneutro con Na^+ para reabsorber HCO_3^-.

Otros NHE: no son específicos del túbulo proximal y prácticamente todas las células los tienen, ya que son útiles para deshacerse del exceso de protones. No suelen ser activos en condiciones fisiológicas. Se distribuyen por la membrana basolateral (NHE1) y apical (NHE2).

2. Cotransportadores de Na^+ (apicales)

Glucosa: aunque la célula proximal no consume *glucosa* (no tiene hexocinasa), la transporta ávidamente desde la luz capilar. Utiliza un cotransportador apical acoplado a Na^+, que es electrógeno y aprovecha el gradiente de Na^+ creado por la bomba de Na^+ para acumular glucosa en la célula proximal.

Fosfato: el *fosfato* es transportado a nivel apical por un cotransportador, $2Na^+$:Pi, que suele ser electroneutro, ya que el PO_4H^- es transportado preferentemente sobre el $PO_4H_2^-$. Al igual que sucede con la glucosa, la salida basolateral se hace a favor de gradiente a través de uniportadores o a través del intercambiador iónico.

Aminoácidos: existen tres cotransportadores apicales de aminoácidos con Na^+: uno, para aminoácidos neutros, otro para aminoácidos acídicos (y ácidos orgánicos) y un tercero para aminoácidos básicos (y bases orgánicas).

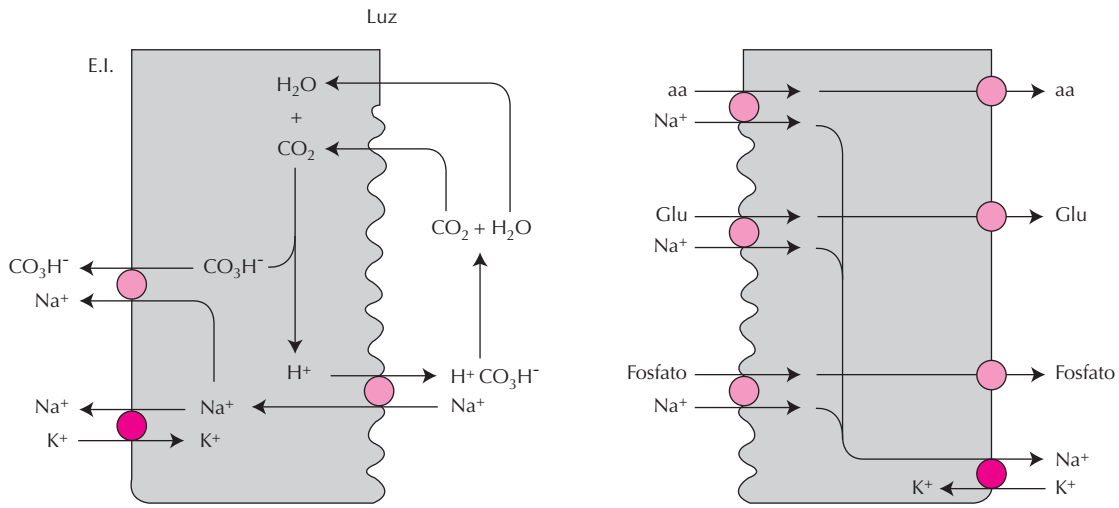


Figura 27.1. Esquema de los principales sistemas de transporte en el túbulo proximal. aa: aminoácidos; Glu: glucosa. E.I: espacio intersticial.

3. Na^+, K^+-ATPasa (basolateral)

Está constituida por 3 subunidades α, β y δ. La subunidad α tiene varias isoformas, de la que la más frecuente es la α1. Contiene los sitios activos para el Na^+, el K^+ y el ATP.

Tiene una estequiometría de transporte de $3Na^+$ x $2K^+$ (extrae $3Na^+$ de la célula a la vez que introduce $2K^+$), y una estequiometría de consumo energético $3Na^+/1ATP$. Por tanto cataliza un transporte activo y electrógeno. Para que la Na^+, K^+-ATPasa pueda mantener en movimiento el transporte de Na^+ desde la luz del túbulo hacia el capilar, es necesario que los $3Na^+$ que saca por el borde basolateral, entren a la célula por el borde apical (Na^+: glucosa, Na^+: aminoácidos, Na^+: fosfato, $Na^+ \times H^+$), pero además es necesario que los $2K^+$ que entran por el borde basolateral tengan una forma de salir, ya que si no, se acumularían impidiendo el funcionamiento de la bomba de sodio. Por eso la célula dispone de canales de K^+, situados también en el borde basolateral. El K^+ que mete la bomba, sale a nivel basolateral por los canales para volver a entrar por la bomba, y así sucesivamente.

La Na^+, K^+-ATPasa está presente en la membrana basolateral de todos los tipos celulares de la nefrona, y requiere la integridad de las uniones estrechas para permanecer restringida al polo basolateral. En el túbulo proximal consume alrededor de una tercera parte del ATP producido, y en el asa de Henle alrededor del 60%. Se encuentra siempre en estrecho contacto físico con las mitocondrias de la célula, ya que representan su principal fuente de consumo energético.

4. Transportadores de HCO_3^- basolaterales

El paso de HCO_3^- de la célula al capilar tiene lugar a través de dos sistemas de transporte:

$3(HCO_3^-)$: Na^+

Aunque transporta Na^+, el resultado eléctrico neto del transporte es el bombeo de 2 cargas negativas, por lo que es capaz de funcionar a favor de gradiente, sacando Na^+ de la célula sin consumir energía. Mantiene el pH celular próximo al valor del pH plasmático. Es independiente de Cl^-, electrógeno y requiere Na^+ para su funcionamiento.

$Cl^- \times HCO_3^-$

Colabora con el transporte de salida de HCO_3^- de la célula, y optimiza la reabsorción de HCO_3^-.

Asa de Henle

a) Función fisiológica

La función del asa de Henle consiste en poner al riñón en condiciones de que pueda elaborar una orina concentrada o diluida según se precise. Sin embargo, el resultado final respecto a la concentración de orina no dependerá del asa de Henle, sino del túbulo colector.

Para que el riñón tenga la posibilidad de excretar una orina muy diluida (pocos osmoles/litro) o muy concentrada (muchos osmoles/litro), es necesario que en algún punto de la nefrona los solutos se "separen" del agua. Ese proceso se inicia en el asa de Henle mediante el mecanismo de contracorriente (véase Capítulo 28).

El asa de Henle está constituida por una *rama descendente*, libremente permeable al agua y los electrólitos y cuyo contenido está básicamente en equilibrio con el intersticio que la rodea, y una rama ascendente, impermeable al agua y capaz de reabsorber Na^+, K^+, Cl^-, Mg^{++}, y el bicarbonato (Fig. 27.2) que haya escapado del túbulo proximal.

Al transferir solutos desde la luz hacia el intersticio, sin agua acompañante, aumenta la osmolaridad del intersticio y disminuye la del contenido tubular, y dado que el intersticio está en equilibrio con el asa descendente, va aumentando progresivamente la osmolaridad también en dicho segmento. Por consiguiente, a medida que el líquido urinario circula por el asa se produce una trasferencia de osmoles del asa ascendente al asa descendente, que hace que el líquido que llega al asa ascendente esté cada vez más concentrado, mientras que el líquido que sale está cada vez más diluido.

Las dos diferencias principales en el transporte de Na^+ entre el túbulo proximal y el asa de Henle son que en esta

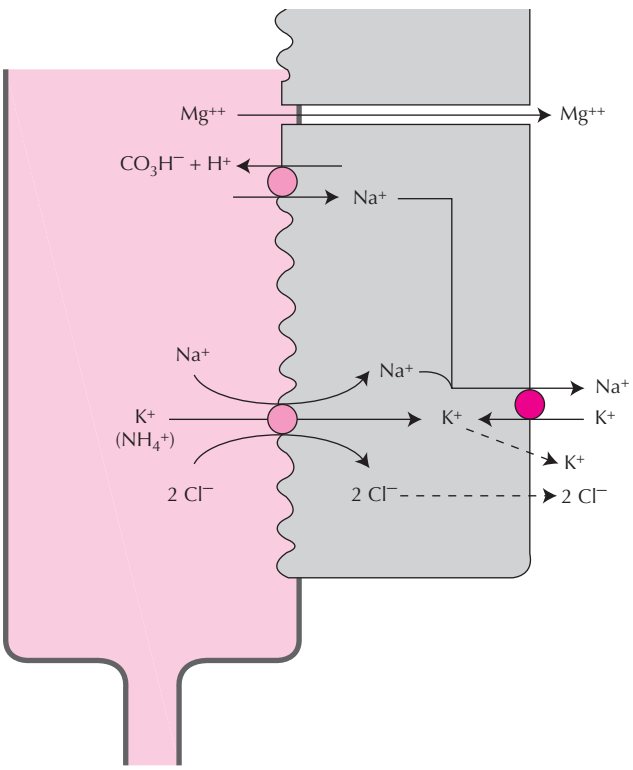


Figura 27.2. Esquema de los principales sistemas de transporte descritos en el texto en la rama gruesa del asa de Henle.

última: 1) la reabsorción de Na^+ depende totalmente de la actividad de la bomba de Na^+, y 2) dicha reabsorción se realiza sin movimiento acompañante de agua, dadas las características de impermeabilidad de la membrana apical. El resultado es la formación de una orina más diluida al salir del asa ascendente, y el aumento de la tonicidad del intersticio medular renal.

Por último, el asa de Henle participa en la reabsorción de Mg^{++}, que aunque sigue vías paracelulares depende de la integridad del transporte de Na^+, K^+ y Cl^- para su correcto funcionamiento.

La dependencia primaria y absoluta de la reabsorción de Na^+ del funcionamiento de la Na^+, K^+-ATPasa supone un gasto energético considerable, y la necesidad de adecuar tanto el consumo de O_2 como la provisión y utilización de sustratos al enorme trabajo de transporte activo realizado por este segmento. La extracción de O_2 que este segmento lleva a cabo produce una caída de cerca de 40 mm Hg en la PO_2 a nivel de la médula externa, dejando a la papila con una PO_2 residual de 10 a 20 mm Hg. Ello justifica la estrecha dependencia que presenta la función del asa ascendente del suplemento de O_2 recibido, siendo la primera estructura renal cuya función se altera en situaciones de hipoxemia.

Por otro lado, la circulación sanguínea en la médula, que se lleva a cabo mediante los vasos rectos que transcurren paralelos a las asas de Henle, es una circulación lenta para evitar arrastrar un exceso de solutos fuera de la misma, lo que produciría un "lavado medular" que impediría la concentración de orina. De ahí la importancia que tiene la síntesis local de prostaglandinas en la médula para evitar la trombosis de los vasos rectos.

Es importante recordar que hay dos tipos diferentes de asas de Henle: las de las nefronas corticales, más cortas, que se extienden hasta la unión corticomedular, y las de las nefronas yuxtamedurales, de glomérulos mayores, que penetran profundamente en la papila antes de volver a la corteza. La diferencia entre ambas, y la posibilidad de dirigir el flujo hacia unas u otras es importante en la homeostasis renal del Na^+ y en la regulación del volumen extracelular. En el asa de Henle, la reabsorción de Na^+ es siempre una fracción fija (aproximadamente 85%) de la carga procedente del túbulo proximal. Actúa como un sistema de amortiguación, a fin de reducir la carga filtrada que escapa del túbulo proximal a unas dimensiones manejables por los túbulos distal y colector.

b) Trasportadores del asa de Henle

1. Cotransportador apical Na^+:K^+:$2Cl^-$

Este transportador, que es electroneutro y sensible a furosemida, requiere de modo absoluto la presencia de los tres iones para funcionar. La entrada forzada de Cl^- acompañando al Na^+ genera dentro de la célula un enorme gradiente de Cl^-, que se disipará a través de los mecanismos de transporte pasivo y de sistemas de transporte específicos.

2. Intercambiador NHE 3 apical

Similar al descrito en el túbulo proximal, participa en la reabsorción en el asa del HCO_3^- no reabsorbido en el túbulo proximal.

3. Intercambiador apical $K^+ \times NH_4^+$

El asa de Henle juega un papel clave en la amoniogénesis, al permitir el paso del par NH_4^+/NH_3 hacia el intersticio, de donde será extraído por el túbulo colector y sus bombas de H^+. En el asa, el NH_3 difunde libremente, pero necesita que el NH_4^+ sea trasportado por vía transcelular. Este transporte tiene lugar:

- A través del cotransportador Na^+:K^+:$2Cl^-$, en el que el NH_4^+ sustituye al K^+.
- A través del intercambiador $K^+ \times NH_4^+$. La entrada de NH_4^+ a la célula está acoplada a la salida de K^+, que volverá a entrar por el cotransportador Na^+:K^+:$2Cl^-$.

4. Cotransportador basolateral K^+:Cl^-

Similar al existente en el túbulo proximal.

5. Cotransportador basolateral $Cl^- \times HCO_3^-$

En la membrana basolateral existe un intercambiador $Cl^- \times HCO_3^-$, similar al descrito para el túbulo proximal. En condiciones normales (ausencia de bicarbonato en la luz del asa), el Cl^- alcanza el espacio pericapilar a través de este transportador, contribuyendo así a la expansión del volumen extracelular.

6. Na^+, K^+-ATPasa

Similar a la existente en el túbulo proximal.

Túbulo distal

a) Función fisiológica

El túbulo distal clásico incluye la porción más distal del asa de Henle gruesa ascendente, el túbulo distal propiamente dicho, la mácula densa, el segmento conector y parte del túbulo colector cortical. Sin embargo, en la actualidad se considera que, desde el punto funcional, es una continuidad del asa de Henle y comprende desde el túbulo distal contorneado hasta la mácula densa del aparato yuxtaglomerular.

Es impermeable al agua, y su función principal es reabsorber Na^+, Cl^- y Ca^{++}. A este nivel es donde la hormona paratiroidea lleva a cabo su efecto sobre la reabsorción renal de calcio (Fig. 27.3).

Funciona con base en el principio de carga, reabsorbiendo una fracción más o menos constante de la carga

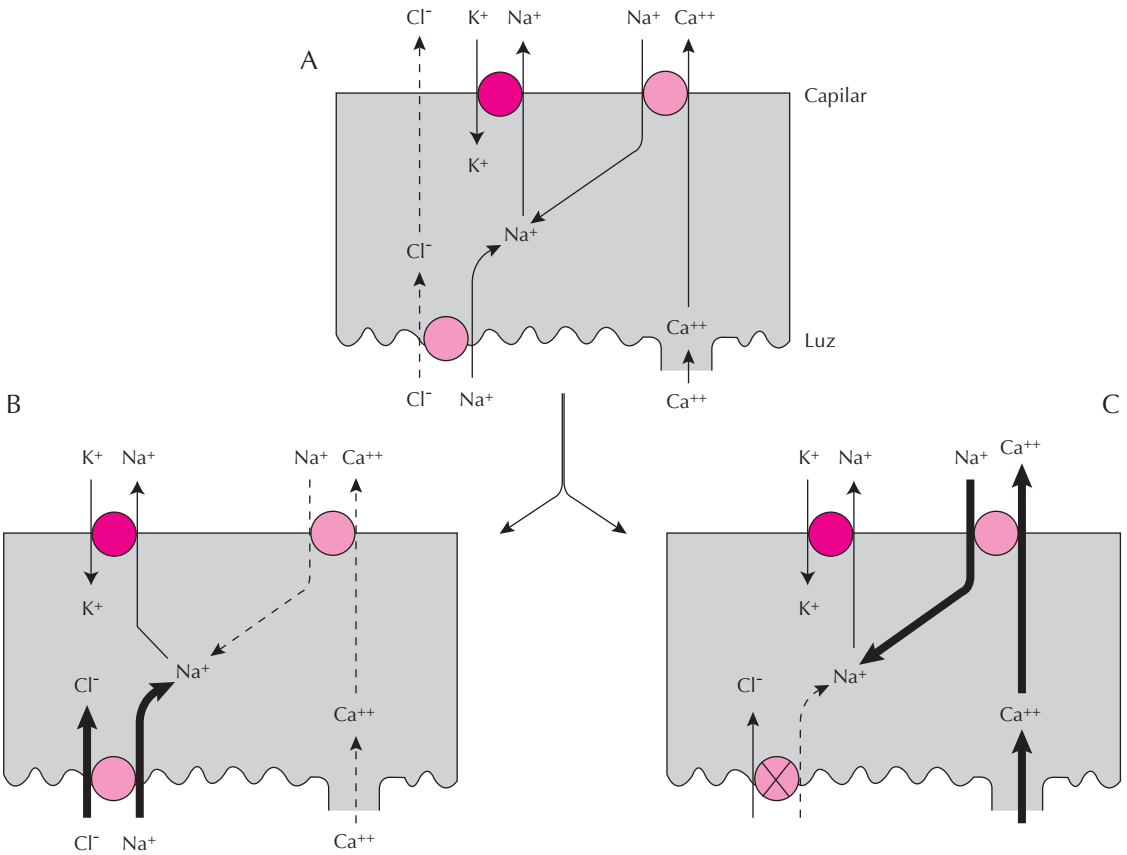


Figura 27.3. Esquema de los principales sistemas de transporte descritos en el texto en el túbulo distal. ***A***) En condiciones normales. ***B)*** En una situación de exceso de sodio en la luz (tratamiento con furosemida, una dieta rica en sodio); o enfermedad de Bartter. ***C)*** En una situación de inhibición del transportador de Na^+-Cl^-(dieta pobre en sodio, alteraciones del tiroides); cambios en los niveles de PTH o enfermedad de Gitelman.

recibida: si aumenta la carga aumenta la reabsorción; si disminuye la primera también disminuye la segunda.

La reabsorción de Na^+ a nivel distal obedece al mismo esquema general visto en segmentos anteriores: un transporte activo basolateral llevado a cabo por la Na^+, K^+-ATPasa crea el gradiente necesario para la entrada de Na^+ a la célula. A nivel basolateral, la entrada de Na^+ está acoplada a la salida de calcio; a nivel apical existe un trasportador Na^+:Cl^- y un transportador de calcio activado por PTH. Cuando hay un exceso de ClNa en la luz, la entrada apical de Na^+ reduce el intercambio basolateral de Na^+ por Ca^{++}, y disminuye por tanto el transporte transepitelial de calcio. En cambio, la inhibición del transporte apical Na^+:Cl^- facilita el intercambio basolateral de Na^+ por Ca^{++}, y el transporte transepitelial del mismo.

Transportadores del túbulo distal

1. Cotransportador apical Na^+:Cl^-

Es el principal responsable de la reabsorción de Cl^- y Na^+ desde la luz. Lo inhibe la presencia de bicarbonato en la luz tubular.

2. Intercambiador basolateral $2Na^+ \times Ca^{++}$

Funciona en estrecha relación con la entrada apical de Na^+ a través del cotransportador Na^+:Cl^-. Al aumentar el flujo transepitelial de reabsorción de Na^+, se reduce la reabsorción de Ca^{++} desde la luz, y viceversa.

3. Na^+, K^+-ATPasa basolateral

La bomba de Na^+ del túbulo distal es insensible a la aldosterona y a la modificación del K^+ de la dieta, pero la del túbulo conector es estimulada por ambas.

Túbulo colector

En el túbulo colector se pueden identificar tres secciones que son estructural y funcionalmente diferentes:

- túbulo colector cortical
- túbulo colector medular
- túbulo colector papilar

Túbulo colector cortical

En la actualidad se considera que el túbulo colector cortical incluye lo que clásicamente se ha considerado

túbulo distal final (posterior a la mácula densa), el segmento conector y el túbulo colector cortical propiamente dicho.

a) Función fisiológica

El túbulo colector cortical cumple tres funciones fundamentales para la regulación del medio interno (Fig. 27.4):

- *Absorción de Na^+*: este segmento contribuye a ajustar la concentración final de Na^+ en la orina.
- *Secreción de K^+*: la práctica totalidad del K^+ filtrado ya se ha reabsorbido entre el túbulo proximal y el asa ascendente. El túbulo colector cortical segrega el K^+ necesario para mantener el balance entre el K^+ ingerido y el K^+ eliminado por la orina.
- *Secreción de H^+*: el túbulo colector cortical obtiene CO_2 y H_2O del capilar peritubular para formar en el interior de la célula, y en presencia de anhidrasa carbónica, CO_3H^- y H^+:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow HCO_3^- + H^+$$

El bicarbonato así sintetizado es necesario para compensar la carga ácida diaria que produce nuestra dieta. La ingesta de proteínas con aminoácidos sulfurados, de ácidos nucleicos y ésteres fosfóricos produce respectivamente SO_4H_2, y PO_4H_3, ácidos orgánicos que consumen bicarbonato para su neutralización:

$$SO_4H_2 + 2HCO_3^- \rightarrow SO_4^{2-} + 2CO_2 + 2H_2O$$

$$PO_4H_3 + 3HCO_3^- \rightarrow PO_4^{3-} + 3CO_2 + 3H_2O$$

El túbulo colector cortical es, al igual que el distal y el asa ascendente, impermeable al agua. Sin embargo, a diferencia de ellos sus sistemas de transporte están regulados por aldosterona. En presencia de aldosterona se insertan canales de Na^+ y de K^+ en la membrana apical, y aumenta la permeabilidad al Na^+ de las uniones estrechas del epitelio. A largo plazo, la aldosterona aumenta también la síntesis de nuevas bombas de sodio (Na^+, K^+-ATPasa) y bombas de protones (H^+-ATPasa) apicales.

Estos transportadores no están juntos en todas las células, ya que el túbulo colector cortical contiene dos tipos celulares, ambos bajo el control de la aldosterona:

- ***Las células principales***: contienen los canales de Na^+ y K^+ y se ocupan de la secreción de K^+ y la absorción de Na^+.
- ***Las células intercaladas***: contienen las bombas de protones y los transportadores de bicarbonato, y se ocupan de la formación de bicarbonato y su envío al torrente circulatorio. Mediante la anhidrasa carbónica celular se condensa CO_2 y H_2O^- formando H^+ y HCO_3^-. El HCO_3^- es transportado fuera de la célula por el polo basolateral, mientras que el H^+ es bombeado a la luz a través de la bomba de protones apical, y allí será atrapado en forma de amonio (NH_4^+) y de acidez titulable (véase Capítulo 30):

Amonio: procede del amoniaco producido en el túbulo proximal cuando se consume glutamina (amoniogénesis).

Acidez titulable: está constituida por los aniones inorgánicos SO_4^{2-}, PO_4^{3-} procedentes del catabolismo de la dieta.

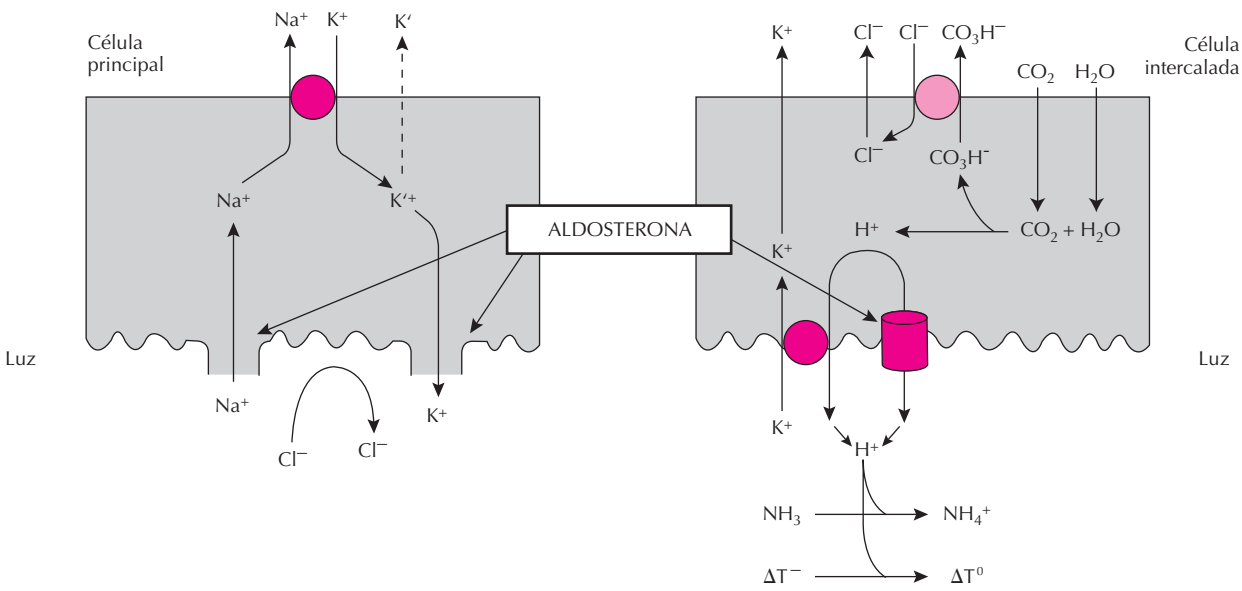


Figura 27.4. Esquema de los principales sistemas de transporte en el túbulo colector cortical. Efecto de la aldosterona. AT = Acidez titulable.

La orina que llega al colector contiene básicamente agua, cloro y sodio, con un pH próximo a 7 y una osmolaridad ligeramente inferior a la plasmática. Los canales de Na^+ de las células principales y la mayor permeabilidad al Na^+ de las uniones estrechas permiten la reabsorción preferencial de Na^+, creando un gradiente electronegativo en la luz, ya que la permeabilidad al Cl^- es menor que al Na^+.

Este potencial electronegativo favorece la secreción de K^+ por la célula principal y el bombeo de H^+ por la intercalada.

La presencia en la luz de aniones no reabsorbibles (citrato, bicarbonato, cetoácidos), al no difundir tras el Na^+, determina la generación de una diferencia de potencial enorme para movimientos mínimos de Na^+, y de ese modo disminuye la reabsorción de Na^+ y promueve la secreción de K^+ y H^+.

b) Transportadores del túbulo colector cortical

1. Canal apical de Na^+

El transporte de Na^+ de la luz al interior de la *célula principal* es el responsable del gradiente de potencial negativo generado en el túbulo colector, y tiene lugar a través del canal de Na^+. La actividad del canal depende de su grado de exposición hacia la vertiente extracelular: cuando entra Na^+, su probabilidad de apertura del canal disminuye y se reduce el transporte de Na^+.

La aldosterona y la hormona antidiurética (ADH) estimulan la actividad del transportador.

El óxido nítrico y el péptido natriurético auricular la inhiben

2. Canal apical de K^+

La membrana apical de la *célula principal* posee canales de conductividad para el K^+, cuya actividad es mayor que la de los canales basolaterales, por lo que en este tipo de células predomina la secreción neta de K^+. La actividad del canal de K^+ apical aumenta al aumentar el contenido en K^+ de la dieta o la concentración extracelular de K^+ en la membrana basolateral.

La aldosterona también activa el canal de K^+.

3. Bombas apicales de H^+

Existen 2 bombas de H^+ diferentes en las células intercalares:

a) H^+ ATPasa: bomba de protones similar a la del túbulo proximal.

b) K^+, H^+ ATPasa: bomba de H^+ similar a la del estómago.

La primera participa en la defensa del pH intracelular, la segunda en la acidificación de la orina, en el atrapamiento intraluminal del NH_3 en forma de NH_4^+ y en la titulación de la acidez titulable.

La transcripción y la traducción de la H^+, K^+ ATPasa son activadas por la aldosterona.

Bajo condiciones de alcalosis metabólica crónica, con elevación del HCO_3^- plasmático, se produce un redireccionamiento de las bombas de H^+, que en lugar de ser dirigidas a la membrana apical son dirigidas a la membrana basolateral. Las células intercaladas que tienen las bombas de H^+ orientadas hacia la luz se conocen como "intercaladas tipo A"; las que tienen las bombas orientadas hacia el capilar son las "intercaladas tipo B".

4. Intercambiadores apicales $Na^+ \times H^+$ y Cl^- x HCO_3^-

Están presentes en la membrana apical de la *célula intercalada tipo B* y en la basolateral de la tipo A. Permiten completar el transporte de H^+ hacia o desde la luz tubular, y están sometidas al mismo tipo de regulación por el bicarbonato plasmático que las bombas de H^+.

5. Na^+, K^+-ATPasa basolateral

A lo largo de todo el túbulo colector cortical aporta energía para el intercambio $Na^+ \times K^+$ (células principales del túbulo colector cortical), la secreción de H^+ (células intercaladas tipo A del colector cortical, túbulo colector medular) y la secreción de HCO_3^- en situaciones de alcalosis metabólica crónica (células intercaladas B del túbulo colector cortical).

Túbulo colector medular y papilar

El túbulo colector cortical se continúa con el medular sin una clara transición. Las células principales van desapareciendo, y son sustituidas por células secretoras de protones. Por otro lado, la impermeabilidad al agua de ese segmento va siendo más dependiente de ADH, hormona cuya acción induce la inserción de "acuaporinas" o poros de agua en el túbulo colector, regulando su permeabilidad al agua.

Por último, en los últimos milímetros de la nefrona, el túbulo colector papilar, a diferencia del resto del túbulo colector, es permeable al H_2O y a la urea aun en ausencia de ADH. De hecho, este segmento es crítico en el aporte de urea a la papila, mecanismo necesario para optimizar el fenómeno de contracorriente a nivel del asa de Henle. La reabsorción de Na^+ y H_2O en el túbulo colector papilar también sigue el principio de carga: a mayor carga mayor reabsorción, y viceversa. Sin embargo, para cargas muy bajas la reabsorción fraccional tiende a aumentar, ya que aumenta el tiempo de paso de la orina por este segmento. Este fenómeno permite en determinadas circunstancias encontrar orinas con osmolaridades elevadas en ausencia de ADH.

a) Función fisiológica del túbulo colector medular y papilar

Las funciones fundamentales del túbulo colector a su salida de la corteza, y hasta su desembocadura a la papila son:

- *Mantener bajo el pH urinario*: para hacer efectiva la síntesis de CO_3H^- que el colector cortical llevó a cabo, es necesario que los H^+ que se segregaron a la luz permanezcan en ella en forma de NH_4^+ o de acidez titulable. Si el pH se eleva, el NH_4^+ se disocia en NH_3 y H^+, reabsorbiéndose ambos y anulándose el efecto previo. El túbulo colector medular consigue, mediante una mínima secreción de H^+ (en términos absolutos), mantener el pH ácido. Posteriormente la impermeabilidad del urotelio a los H^+ permite eliminar una orina ácida.

- *Aumentar la osmolaridad intersticial a nivel de la papila*. El paso de urea desde la orina hasta el intersticio consigue aumentar la osmolaridad de este último más allá de lo logrado por el mecanismo de contracorriente (véase anteriormente, "función fisiológica del asa de Henle").
- *Eliminar una orina diluida o concentrada*. La acción en serie del asa ascendente, el túbulo distal y el túbulo colector cortical ha permitido ir reabsorbiendo K^+, Cl^- y Na^+ sin transporte de agua. El resultado es que la orina que llega a las porciones altas del túbulo colector es una orina diluida (siempre que los segmentos previos hayan funcionado normalmente). Por otro lado, la acción de contracorriente del asa de Henle y el transporte de urea desde el colector papilar hacen que el intersticio que rodea al túbulo colector sea hipertónico.

En *situaciones de hidropenia*, se estimula la ADH, que inserta poros de agua en el túbulo colector: la orina diluida, al pasar por el colector cede su agua, que es reabsorbida por el intersticio hipertónico produciéndose una diuresis escasa y concentrada ($Osm_o > Osm_p$).

En *situaciones de hiperhidratación*, se inhibe la ADH, no se insertan poros de agua en el túbulo colector (que sigue siendo impermeable al agua) y se elimina la orina diluida tal y como llegó al túbulo colector. El volumen de diuresis es alto y la orina está diluida ($Osm_o < Osm_p$).

b) Transportadores del túbulo colector medular y papilar

1. Bombas de H^+ apicales e intercambiadores Na^+ x H^+ y $HCO_3^- \times Cl^-$ basolaterales

Similares a las descritas en el túbulo colector cortical.

2. Acuaporina 2 apical

Se expresa exclusivamente en el túbulo colector medular, y su inserción en la membrana permite aumentar la permeabilidad de la membrana al agua. Su expresión es estimulada en situaciones de hidropenia por la ADH.

3. Transportadores apicales de urea

A lo largo del túbulo colector medular y papilar se han descrito 2 de los 3 transportadores conocidos de urea:

- UT 1: tiene funcionamiento cinético de transportador, con cinética saturable.
- UT 2: funciona como canal y es sensible a la ADH, que estimula su apertura. Es un transporte de alta capacidad, y es el más importante de los dos en el proceso de concentración de la orina.

4. Na^+, K^+-ATPasa basolateral

Similar a las ya descritas previamente. Su papel es sólo menor en la médula interna y en la papila, donde el metabolismo es mayoritariamente glucolítico y anaerobio.

EXPLORACIÓN DE LAS FUNCIONES TUBULARES

a) Definiciones

Excreción y reabsorción fraccional de un soluto

Comparar el aclaramiento de una sustancia S (Cl s) con el aclaramiento de inulina puede ser útil para conocer el manejo tubular de la misma. Se define la excreción fraccional de S como el cociente:

$$EF_S = \frac{Cls}{Clinulina}$$

$$EF_S = \frac{[S]_o \times Vo/[S]_p = [S]_o \times [In]_p}{[In]_o \times Vo/[In]_p = [S]_p \times [In]_o}$$

En la práctica clínica, en la que habitualmente se utiliza el aclaramiento de creatinina para medir el filtrado glomerular, se puede sustituir la inulina por creatinina:

$$EFs = \frac{[S]_o}{[S]_p} \times \frac{[Crea]_p}{[Crea]_o}$$

Cuando una sustancia experimenta reabsorción tubular además de filtración su EF es < 1, cuando una sustancia experimenta secreción tubular además de filtración su EF es > 1.

Cuando hay reabsorción tubular (EFs < 1), la diferencia de la unidad menos la EFs es la reabsorción fraccional:

$$RFs = 1 - EFs$$

Cantidad absoluta segregada o reabsorbida. Si una sustancia que es sometida a filtración, experimenta posteriormente secreción o reabsorción, se puede conocer la magnitud de cada cantidad:

Cantidad eliminada por la orina =	Vo × [S]o
Cantidad filtrada (carga filtrada) =	FG × [S]p Cl creatinina × [S]p

Cantidad secretada (-) o reabsorbida (+) =
Cl creatinina × [S]p – Vo[S]o.

En la Tabla 27.2 se presenta el valor de la excreción fraccional y la reabsorción fraccional de varias sustancias.

b) Exploración de la nefrona proximal

Transporte máximo y umbral de excreción. Para cada sustancia filtrada y reabsorbida, la reabsorción es tanto mayor cuanto mayor es la carga filtrada. Cuando el sistema de trasporte se satura la reabsorción alcanza un máxi-

Tabla 27.2 Excreción fraccional (EF) y reabsorción fraccional (RF) de diversas sustancias

	RF(%)	EF(%)
H_2O	93-99.5	0.5-7
Na^+	95-99	0.1-5
K^+	Según la secreción	2-150
Ca^{++}	95-99	1-5
Mg^{++}	80-95	5-20
Cl^-	95-99.5	0.5-5
CO_3H^-	98-100	0-2
Fosfato	80-97	3-20
Glucosa	99.6-100	0-0.4
Urea	60	40
Creatinina	0	100

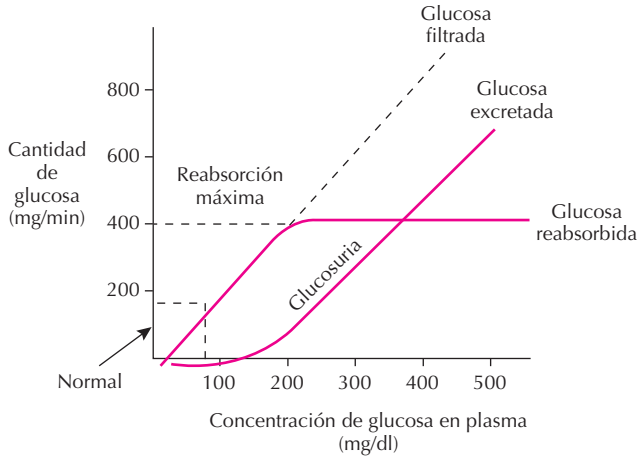


Figura 27.5. Relación entre la carga filtrada de glucosa, el índice de la reabsorción de glucosa por los túbulos renales y el índice de la excreción de glucosa en la orina en función de la concentración plasmática de glucosa.

mo, aunque la carga filtrada siga aumentando. Si la carga filtrada sigue aumentando, comienza a perderse dicha sustancia por la orina. Como la carga filtrada es el producto de la concentración plasmática por el filtrado, se puede decir que la reabsorción tubular de una sustancia aumenta a medida que aumenta la concentración plasmática, hasta alcanzar un transporte máximo (Fig. 27.5). Por encima de dicho valor de concentración plasmática, comienza a aparecer la sustancia en orina (fenómeno de "escape"). Dicho valor de concentración en plasma se conoce como "umbral de excreción".

En el caso de la glucosa, toda la que se filtra se reabsorbe, salvo que la glucemia aumente hasta superar los 180-200 mg/dL (umbral), en cuyo caso empieza a haber glucosuria (escape). En el caso del bicarbonato, todo el que se filtra se reabsorbe, a no ser que la concentración de bicarbonato en plasma aumente por encima de 28-30 mEq/L (umbral), en cuyo caso empieza a haber bicarbonaturia (escape). En ciertas enfermedades, los umbrales se reducen y puede producirse el escape en presencia de concentraciones normales de las sustancias en cuestión (glucosuria renal, acidosis tubular proximal).

Para determinar el umbral de glucosa o bicarbonato se infunde una u otra sustancia y se mide su concentración en plasma en el momento en que comienza a aparecer en la orina.

Excreción fraccional de litio. La reabsorción de litio se produce mayoritariamente en el túbulo proximal. Si se mide su excreción fraccional después de la administración de litio exógeno, se obtiene una buena aproximación de la función proximal:

$$\text{EF Li} = \frac{[Li]_o}{[Li]_p} \times \frac{[Crea]_p}{[Crea]_o}$$

La excreción fraccional de litio se puede sustituir con ciertas limitaciones por la excreción fraccional de sodio.

c) Exploración de la nefrona distal

Excreción de agua y excreción de agua libre ***(véase Capítulo 28)***

Gradiente transtubular de K+

Ayuda a conocer el funcionamiento del túbulo colector cortical y su respuesta a la aldosterona. Se basa en el hecho de que la orina que llega a dicho segmento ha perdido ya todo el K^+ filtrado, el cual ha sido reabsorbido en el túbulo proximal y en el asa de Henle, de forma que todo el K^+ urinario procede de la secreción del túbulo colector cortical.

Durante el proceso de secreción de K^+, éste se acumula en la luz del túbulo colector. La acumulación o gradiente es tanto mayor cuanto mayor es la acción de la aldosterona:

$$\text{GTTK (gradiente transtubular de } K^+) = \frac{[K]\ colectorcortical}{[K]_p}$$

La [K]colector cortical no se puede medir, pero se puede estimar a partir de la [K]o, siempre que se disponga de la osmolaridad en plasma y orina, para averiguar cuánto se ha concentrado la orina a su paso por el túbulo colector medular y papilar (es una regla de proporciones):

$$[K]_{\text{colector cortical}} = \frac{Ko \times Osm_p}{Osm_o}$$

llevado este valor a la fórmula del GTTK:

$$GTTK = \frac{Ko}{Kp} \times \frac{Osm_p}{Osm_o}$$

El gradiente transtubular de K^+ no tiene unidades y nos da una idea de cuántas veces se concentra el K^+ en la

luz del túbulo colector cortical con respecto al plasma. Valores superiores a 7 suelen indicar un aumento de actividad aldosterónica, y valores inferiores a 4, ausencia de aldosterona. Entre 4 y 7 no se puede definir.

Los valores de GTTK no son ni normales ni anormales, sino adecuados o inadecuados a la situación de la persona:

- Ingestas altas en K^+, activaciones del eje renina-angiotensina-aldosterona, hiperaldosteronismos, estenosis de la arteria renal, etc. presentarán valores > 7.
- Expansiones de volumen, hipopotasemias y déficit de K^+, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o de los receptores de angiotensina II e hipoaldosteronismos mostrarán valores < 4.

***Excreción neta de ácido* (véase Capítulo 30)**

Como se ha visto en la descripción de la función de cada segmento de la nefrona, hay una secreción de H^+ en dos niveles: el túbulo proximal y el túbulo colector cortical (y algo en el asa de Henle).

A nivel proximal (y de asa de Henle), la secreción de H^+ tiene como objetivo recuperar el 100% del bicarbonato filtrado. Su éxito se mide en términos de ausencia de bicarbonato en la orina.

A nivel colector cortical, la secreción de H^+ tiene como objetivo sintetizar bicarbonato *de novo*. Su éxito se mide en función de la cantidad de NH_4^+ y acidez titulable en la orina.

La excreción neta de ácido (E.N.A.) tiene en cuenta estos dos grupos de factores:

$$E.N.A. = [NH_4^+]_o + [AT]_o - [CO_3H^-]_o \times V_o$$

La excreción neta de ácido en condiciones normales debe ser similar a la producción neta de ácido que, como se vio en el apartado correspondiente, era de 1 mEq H^+/kg y día. En un sujeto de 70 kg de peso, es de esperar una E.N.A de 70 mEq/día:

50 mEq/día de NH_4^+
20 mEq/día de acidez titulable
0 mEq/día de bicarbonato

RESUMEN

La nefrona funciona como un enorme embudo, con un filtrado glomerular que envía 180 litros de ultrafiltrado plasmático al túbulo proximal. El trabajo de la nefrona es recuperar de esa carga tubular todas las sustancias que no se deben perder, reducir el volumen a una cifra manejable que se aproxime al volumen de líquido ingerido, y segregar aquellas sustancias que requieren un ajuste fino y directo para destoxificarlas o para ajustarlas a su ingesta. En este proceso ajusta la pérdida/retención de sodio y la excreción de potasio, calcio y protones a sus ingestas/producciones diarias.

El túbulo proximal debe reabsorber la mayor parte del filtrado: reabsorbe el 60-65% del agua, sodio, potasio, calcio y cloro. De algunas sustancias reabsorbe casi el 100%: aminoácidos, glucosa, fosfato (75%). De otras reabsorbe, sin embargo, muy poca cantidad: magnesio y yodo serán reabsorbidos en el asa.

El asa de Henle está orientada a la labor de separar los solutos del agua del líquido tubular: la contracorriente crea un intersticio medular hipertónico al tiempo que comienza a diluir el contenido tubular. A partir de la horquilla del asa toda la nefrona es impermeable al agua, por lo que la carga tubular se ha debido reducir a unos 20 litros a su paso por la horquilla del asa. La función del asa de Henle no se entiende sin tener en cuenta que trabaja en estrecha colaboración con el túbulo colector medular y papilar.

El túbulo distal continúa la labor de separar osmoles de agua. Además va a regular el balance renal de calcio y, gracias a la mácula densa, va a actuar como un verdadero "fusible" que reduce el filtrado de la nefrona si detecta un exceso de sodio llegando a niveles distales.

El túbulo colector determina el balance final de sodio (cortical) y de agua (medular y papilar), por lo que está estrechamente regulado por el eje renina-angiotensina-aldosterona-ADH. Además, ajusta la secreción final de potasio para que esté en equilibrio con el potasio ingerido y sintetiza el bicarbonato consumido durante el día. En colaboración con la contracorriente el asa, determina la concentración final de la orina en función de la actividad de la ADH.

La valoración de la función tubular pasa por la evaluación de las excreciones fraccionales de H_2O, Na^+, glucosa, bicarbonato y fosfato, los aclaramientos de Na^+ y agua libre y la determinación del gradiente transtubular de K^+. La infusión de glucosa, bicarbonato o fosfato se puede utilizar para determinar los umbrales y trasportes máximos de los transportadores correspondientes. La medida de la excreción neta de ácido nos ayuda a interpretar la función proximal y distal de la eliminación de protones.

Existen otras pruebas funcionales más dirigidas a explorar procesos patológicos concretos, pero escapan del objetivo general de este capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

Al-Awqati Q. Cellular and molecular mechanisms of regulation of ion transport. En: Seldin DW, Giebisch G. *The Kidney*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1992; 625-644.

Benos DJ, Sorscher J. Transport proteins: Ion channels". En: Seldin DW, Giebisch G. *The Kidne*". 2nd ed. Raven Press, New York, 1992; 587-624.

Bianchini L, Pouysségur. Na^+/H^+ exchangers: structure, function and regulation. En: Schllöndorff D, Bonventre JV. *Molecular Nephrology*. Marcel Dekker, New York, 1995; 415-426.

Boim MA, Hebert SC. Renal potassium channels. En: Schllöndorff D, Bonventre JV. *Molecular Nephrology*. Marcel Dekker, New York, 1995; 335-348.

Brosius III FC. Glucose transporter expression in the kidney. En: Schllöndorff D, Bonventre JV. *Molecular Nephrology*. Marcel Dekker, New York, 1995; 439-450.

Burckhardt G, Kinne RKH. Transport proteins: cotransporters and countertransporters. En: Seldin DW, Giebisch G. *The Kidney*. 2nd ed. Raven Press, New York, 1992; 537-586.

Gluck SL, Holliday S, Iyori M, Kostrominova T, Lee BSM. Renal plasma membrane vacuolar H^+ ATPases: properties and function in acid-base homeostasis. En: Schllöndorff D, Bonventre JV. Molecular Nephrology. Marcel Dekker; New York, 1995; 369-414.

Godinich MJ, Jennings ML. Anion exchangers. En: Schllöndorff D, Bonventre JV. Molecular Nephrology. Marcel Dekker, New York, 1995; 289-308.

Jennings ML. Anion transport proteins. En: Seldin DW, Giebisch G. The Kidney. 2nd ed. Raven Press, New York, 1992; 503-536.

Jorgensen PL, Meng LM, Pedersen PA. Structure and regulation of Na,K-ATPase in the kidney. En: Schllöndorff D, Bonventre JV. Molecular Nephrology. Marcel Dekker, New York, 1995; 349-368.

McCoy DE, Stanton BA. Molecular biology of renal sodium-conducting ion channels. En: Schllöndorff D, Bonventre JV. Molecular Nephrology. Marcel Dekker, New York, 1995; 319-334.

Morel F, Doucet A. Functional segmentation of the nephron. En: Seldin DW, Giebisch G. The Kidney. 2nd ed. Raven Press, New York, 1992; 1049-1086.

Rossier BC, Palmer LG. Mechanisms of aldosterone action on sodium and potassium transport. En: Seldin DW, Giebisch G. The Kidney. 2nd ed. Raven Press, New York, 1992; 1373-1409.

Schafer JA, Andreoli TE. Principles of water and nonelectrolyte transport across membranes. En: Andreoli TE, Hoffman JF, Fanestil DD, Schultz SG (eds.). *Physiology of Membrane Disorders*. 2nd edition. Plenum Medical Book Company, New York, 1986; 177-190.

Tejedor A. Diuréticos. En: Rodicio J, Romero JC, Ruilope LM. *Tratado de hipertensión*. 2ª ed. Fundación para el estudio de las enfermedades cardiovasculares. Madrid, 1993; 533-582.

Verkman AS. Molecular biophysics of kidney water channels. En: Schllöndorff D, Bonventre JV. Molecular Nephrology. Marcel Dekker, New York, 1995, 459-468.

Capítulo 28

Regulación del volumen y la osmolaridad de los líquidos corporales. Mecanismos de concentración y dilución de la orina

Carlos Caramelo, Jesús Hernández, José A. Carbonell Di Mola

- Características generales del sistema de regulación de los líquidos corporales
- Papel del riñón en el control de los líquidos corporales. mecanismo de contracorriente
- Apéndice y definiciones
- Bibliografía

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SISTEMA DE REGULACIÓN DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES

La fisiología del intercambio del agua y la regulación del volumen de los líquidos corporales es el resultado de una serie de transformaciones filogenéticas, con un primer antecedente claro en los anfibios, y de adaptaciones propias de la evolución de nuestra especie. Así, un ejemplo reciente indica que, en múltiples casos, los patrones de ingestión de líquidos han cambiado como resultado de la disponibilidad general de fuentes de agua potable de fácil acceso y del consumo masivo de bebidas carbonatadas. Sin embargo, los mecanismos de conservación de líquidos mantienen la impronta preponderante de las épocas en las que un objetivo fundamental del sistema era la defensa frente a las pérdidas representadas por hemorragias o deshidratación y el mantenimiento de un patrón de ingestión de líquidos más espaciado.

La organización del equilibrio hídrico en los organismos superiores supone el mantenimiento de dos sistemas de variables, que se resumen en los términos composición y volumen. Un área principal de superposición de los dos sistemas es el estímulo hipovolémico de la secreción de hormona antidiurética (ADH o arginina vasopresina).

El medio interno es, básicamente, una solución de agua y electrólitos en equilibrio dinámico con el exterior y en movimiento entre diversos compartimientos del interior del organismo (flujo interno o intercompartimental). La osmorregulación se alcanza mediante alteraciones en el equilibrio de agua; el manejo de Na^+ no se afecta de forma directa, a menos que haya cambios simultáneos en el volumen circulante. El intercambio con el exterior se produce a través de entradas y salidas reguladas. En condiciones fisiológicas, las entradas de agua y electrólitos tienen lugar en el tubo digestivo, con la excepción, de gran importancia médica, de la administración de soluciones parenterales. Una característica relevante, esencial para comprender la fisiología de todo el sistema, es la inexistencia de barreras significativas para la absorción de agua y electrólitos en el aparato digestivo; en otras palabras, esto significa que, en líneas generales, todo lo ingerido se absorbe. Este hecho hace obligatoria la existencia de una regulación a nivel del mecanismo excretor, capaz de manejar el exceso y el defecto de líquidos y electrólitos. Como ejemplo, esto significa que un individuo sano puede recibir una sobrecarga hidrosalina en un espacio de tiempo corto sin que aparezcan edemas y con la única consecuencia de un aumento de la diuresis. El ajuste del mecanismo es tal que esta diuresis es, en condiciones normales, prácticamente equivalente a la magnitud de la sobrecarga..

Un corolario adicional es que los mecanismos de eliminación hidrosalinos no funcionan en condiciones basales con la misma intensidad con que lo hacen ante una sobrecarga; esto implica la existencia de mecanismos de señalización que incluyen la detección del exceso, su «clasificación» en cuanto a la composición relativa de agua y sal, y el envío de señales hormonales apropiadas al riñón para que ocurra una eliminación adecuada a las necesidades globales de equilibrio a escala orgánica. La principal salida hidroelectrolítica es la orina, aunque otros sistemas, como el tubo digestivo, la respiración o el sudor desempeñan un papel coadyuvante (Tabla 28.1). Una ventaja biológica del diseño del riñón de los mamíferos superiores es su adaptabilidad ante situaciones de exceso o defecto de líquidos, y ante cambios hemodinámicos y en la oferta de sal y productos del catabolismo nitrogenado. El riñón humano normal depura cantidades de líquido equivalentes a más de tres veces el total de agua corporal al día, y separa la excreción de productos nitrogenados y otros desechos de la de agua y sal. Estas características facilitan un margen amplio de adaptación a diferentes condiciones medioambientales y de disponibilidad de líquidos y alimentos. Sin embargo, la prioridad fisiológica de eliminación de la carga diaria de solutos originada en la ingestión y el metabolismo conlleva una pérdida obligatoria mínima de agua acompañando a los solutos. Esta pérdida es una función de la cantidad de solutos y de la capacidad de concentración urinaria. El equilibrio hídrico negativo que genera esta pérdida obligatoria debe ser reemplazado mediante la ingesta.

Tabla 28.1. Equilibrio y distribución compartimental del agua corporal

Tabla 28.1 A. Intercambios de agua

	Entradas (aproxim. 2.5 dL/día)	Salidas (aproxim. 2.5 dL/día)	
Agua de oxidación	0.3 L	0.1 L	Heces
En comida	0.9 L	1.1 L	Respiración y sudor
En bebida	1.3 L	1.5 L	Orina

Tabla 28.1 B. Porcentaje aproximado del agua corporal total en seres humanos

	Varón	Mujer
Recién nacido	75	75
Joven	64	53
Viejo	53	46

Tabla 28.1 C. Distribución compartimental del agua corporal en un varón de 70 kg de peso

	% del peso corporal	Mujer
Transcelular	1.5	1.05
Plasma	4.5	3.15
Intersticio	15	10.5
Intracelular	35	24.5

El organismo tiene también una regulación poderosa en el mantenimiento del volumen. En condiciones normales, el lecho circulatorio está en equilibrio de llenado. El mantenimiento del llenado permite la homeostasis circulatoria y depende de la función coordinada de los riñones, el sistema circulatorio, los mediadores vasoactivos y los intercambios con el exterior. Así, una señal de vaciamiento activa los mecanismos que proveen al llenado, mientras que una señal de sobrellenado activa el vaciamiento. El sistema en su conjunto es capaz de sufrir adaptaciones a corto y largo plazos, tales como las que se generan con la deshidratación, la ingestión líquida, la edad o los cambios de condiciones climáticas. Los mecanismos involucrados en el mantenimiento del volumen circulante, aunque comparten varios elementos comunes, difieren sustancialmente de aquellos que mantienen la osmolaridad (Osm). La Osm plasmática (Osm_p) depende de la *relación* entre las sales disueltas y el agua solvente, mientras que el volumen es una función de la *cantidad total* de Na^+ y agua. Así, pueden ocurrir cambios de estas dos variables en direcciones opuestas o coincidentes, como por ejemplo aumento de la Osm con reducción o aumento del volumen. La natriuresis de presión es un mecanismo fundamental en la regulación del volumen circulante, que se trata en el capítulo dedicado a la presión arterial.

Equilibrio normal del agua corporal: dimensiones y recambio. Mecanismos principales de control: sed y arginina-vasopresina (AVP)

En individuos sanos y en condiciones normales, el agua ocupa aproximadamente el 50% de la masa corporal magra en las mujeres y el 60% de la de los varones. Este agua se distribuye entre el compartimiento intracelular (2/3 del agua corporal total) y el compartimiento extracelular (1/3 del agua corporal total). Del agua extracelular, aproximadamente 1/4 se encuentra en el plasma, mientras que los restantes 3/4 forman el líquido intersticial (Tablas 28.1*B* y 28.1*C*). La solución que forma el medio interno se halla en movimiento constante entre los tres compartimientos principales (plasmático, intersticial e intracelular); éstos mantienen un equilibrio entre continente (tamaño de los compartimientos) y contenido (cantidad de líquido en cada uno de ellos). Además de estas dos propiedades extensivas (tamaño, volumen), continente y contenido tienen propiedades intensivas, que son para el primero las presiones hidrostática y oncótica (véase Apéndice, al final del capítulo), y para el segundo la composición, que determina a su vez las características fisicoquímicas, como el pH o la Osm, y las propiedades coligativas.

Equilibrio normal del agua corporal: dimensiones, composición y recambio

El metabolismo del agua se regula por un mecanismo con diversos niveles de integración y control, que incluye al sistema nervioso central, los aparatos cardiovascular y renal, mediadores endocrinos, paracrinos y autocrinos, y una compleja serie de interacciones a nivel celular. El objetivo del sistema en su conjunto es mantener constante la cantidad total de agua del organismo y su distribución relativa entre compartimientos. Es fundamental advertir que, en lo concerniente al agua, la normalidad se caracteriza por la ausencia total de exceso o defecto o, en otros términos, por una adaptación excepcionalmente constante entre continente y contenido. Habitualmente, el sistema de conservación no se ve exigido al máximo, ya que los intercambios diarios con el exterior no suelen ir más allá de un 5% del contenido total de agua. Sin embargo, los fenómenos homeostáticos tienen una amplia capacidad de adaptación a situaciones excepcionales, como la falta extrema de agua o pérdidas masivas, como ocurre en una diarrea o durante una travesía por un territorio caluroso.

Puede considerarse que las membranas celulares son libremente permeables al agua y, en consecuencia, existe un equilibrio osmótico entre los compartimientos intra y extracelulares. En otras palabras, la Osm extracelular, que depende de la concentración plasmática de sodio, es equivalente a la Osm intracelular, que depende de la concentración celular de potasio. La necesidad de mantener esta equivalencia determina todas las adaptaciones celulares a los cambios osmóticos, ya sea por medio de ganancia o pérdida de agua, o ganancia o pérdida de osmoles. Los valores de Osm dependen también, aunque en menor medida, de las concentraciones de otros solutos, como la urea o la glucosa (véase Apéndice), los cuales al variar de concentración pueden determinar cambios en la distribución de agua por translocación entre los compartimientos. En su mayor parte estos cambios intercompartimentales generan hiponatremia. Hay que destacar que, entre las sustancias osmóticas, algunas como la urea no provocan salida de agua del interior de las células, ya que al ser permeables prácticamente sin restricciones a través de la membrana no generan un gradiente osmótico, por lo que se definen como *osmoles no eficaces*.

Intercambios con el medio

Las salidas de agua del organismo ocurren a través de pérdidas obligatorias en la orina y las heces, y evaporación en la piel y con la respiración. Las pérdidas por evaporación cutánea ocurren en forma insensible y poco regulada (perspiración) o evidente y más controlada fisiológicamente (sudación). Las pérdidas por evaporación, aunque no deben dejar de tenerse en cuenta, están más ligadas a la termorregulación que al equilibrio hídrico, ya que el calor perdido por este medio (aproximadamente 0.58 kcal/1.0 mL de agua) normalmente implica hasta un 20 a 25% de la pérdida calórica total. Este mecanismo cobra su mayor importancia en situaciones de aceleración metabólica (como en la fiebre) o de aumento marcado de la temperatura ambiental.

Para mantener el equilibrio hídrico, debe ingerirse o generarse agua. Ésta proviene de tres fuentes: *a)* el agua

bebida; *b)* el agua contenida en las comidas sólidas; como ejemplo, la carne puede contener hasta un 70% de agua, y ciertas frutas y vegetales llegan prácticamente al 100 %; c) el agua endógena, producida en los procesos metabólicos oxidativos. Si los últimos dos recursos aportan aproximadamente 1200 mL/día y las pérdidas obligatorias debidas a la eliminación de solutos y a la evaporación son de alrededor de 1600 mL/día (Tabla 28.1) es necesario beber alrededor de 500 mL/día para mantener un balance equilibrado de agua. Un número considerable de personas bebe cantidades notablemente mayores. El exceso de agua es eliminado por la orina. La pérdida urinaria de agua ligada a la función excretora de solutos es obligatoria. Por ejemplo, si un individuo debe eliminar 700 miliosmoles de solutos al día, constituidos por los productos de desecho nitrogenados más los principales electrólitos, si no tiene provisión suficiente de agua debe conservarla mediante la concentración de la orina. Los niveles mínimo y máximo de esta concentración alcanzan en la especie humana entre 50 a 80 mOsm/kg y 1200 mOsm/kg, respectivamente, de lo que se deduce que la excreción de 700 miliosmoles a esa concentración obligaría a perder un volumen de orina de, como mínimo, 580 mL/día. El volumen urinario mínimo que puede alcanzarse estará en relación con la cantidad total de solutos a eliminar y de la Osm_u máxima alcanzable por cada individuo. En ausencia de diarrea, en las heces se pierden sólo pequeñas cantidades de agua (100 a 200 mL/día).

Mecanismos principales de control. Osmorreceptores y receptores de volumen

La sed y la concentración urinaria son las defensas principales contra la hiperosmolalidad, mientras que la excreción renal de agua lo es contra la hiposmolalidad por exceso de ingesta. El mantenimiento de niveles constantes de agua requiere también una hormona polipeptídica, la AVP u hormona antidiurética (ADH). Esta hormona provoca una disminución del flujo urinario y un aumento de la Osm_u. La capacidad de concentración tiende a disminuir con la edad, por lo que en pacientes ancianos es frecuente que no se alcance una Osm_u máxima por encima de 500 a 700 mOsm/kg. El umbral de Osm_p en el que comienza la secreción de ADH está alrededor de 280 mOsm/kg H_2O; las variaciones de Osm_p se registran en sensores localizados en el hipotálamo, donde también se encuentran los centros de la sed y de producción de ADH. En estos receptores existe una forma específica de una proteína, la acuaporina, que forma canales de agua que permiten variaciones en el volumen celular, dependiendo de la Osm externa. Así, en casos de hipernatremia u otra causa de hiperosmolalidad, las células sensoras pierden agua y, por lo tanto, volumen, aumenta la actividad de los canales catiónicos sensibles al estiramiento y se produce una despolarización que estimula la síntesis de ARNm específico y la secreción de ADH. En general, la concentración de Na^+ es el estímulo osmótico principal, ya que con la excepción de la glucosa en pacientes diabéticos descompensados, el Na^+ es el principal osmol extracelular. La sensibilidad de los osmorreceptores es extrema, de forma que responden a alteraciones de Osm de tan sólo el 1%. Este sistema es tan eficaz que la presión osmótica del plasma no suele variar en ningún caso más de 1 a 3%, independientemente de los cambios más extremos de ingestión de líquidos. En un ejemplo muy interesante, Homer Smith demostró cómo una carga acuosa oral se elimina en más de un 80% en 4 h (Fig. 28.1), mientras que si la misma carga se administra en forma de suero salino fisiológico (0.9%), esta eliminación se retrasa considerablemente. El umbral osmótico para la sed (que hasta el momento sólo se ha estimado de forma indirecta) está alrededor de 1 a 5 mOsm/kg por encima del de la secreción de ADH. La sed y la ADH están relacionadas no sólo por la regulación osmolar común, sino por otro tipo de interacciones. Así, por ejemplo, el simple acto de beber implica una supresión transitoria de la sed y de la ADH, antes de que ocurran cambios en la presión osmótica del plasma. Esta respuesta es apropiada desde el punto de vista de la adaptación osmótica, ya que como se tarda de 30 a 60 minutos en absorber el agua ingerida, la no supresión de la sed y la ADH antes de los cambios en la Osm_p llevaría a una ingestión de agua por encima de la necesaria para la compensación.

La ADH, es transportada por neurosecreción a la parte posterior de la hipófisis y está regulada por múltiples factores (Tabla 28.2). Se metaboliza en el hígado y el riñón, y su semivida plasmática es de 15 a 20 minutos.

Un método sencillo para valorar el funcionamiento del mecanismo de ahorro y eliminación de agua son las pruebas de deshidratación y sobrecarga acuosa. Una sobrecarga de agua provoca la siguiente secuencia: descenso de la Osm_p, secreción de ADH, aumento de permeabilidad

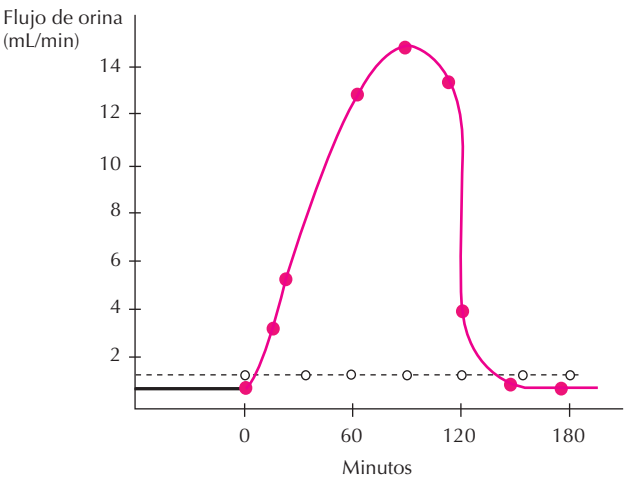


Figura 28.1. Variaciones del flujo de orina ante una sobrecarga de agua oral, comparada con salino al 1%. Mientras la ingestión de agua se sigue de una diuresis de comienzo rápido, la administración de salino no conlleva un aumento de diuresis durante el tiempo observado.

Tabla 28.2. Fármacos, hormonas y otros factores involucrados en la regulación de la secreción de ADH

Positivos: Náuseas, hipotensión, acetilcolina, morfina (altas dosis), adrenalina, histamina, angiotensina II, bradicinina, prostaglandinas, betaendorfinas, ciclofosfamida, vincristina, litio.

Negativos: Etanol, haloperidol, morfina, (dosis bajas), prometazina, flufenazina, carbamazepina.

del túbulo al agua y descenso de la Osm_u. El efecto neto es la eliminación del exceso de agua. Este aumento de la secreción de agua se detiene al normalizarse la Osm_p, con lo que consigue eliminarse solamente el exceso de agua que determinó el descenso transitorio de Osm_p. En el caso de la deshidratación, el aumento consiguiente de Osm_p estimula la liberación de ADH, lo que provoca un aumento de la Osm_u y, por lo tanto, una reducción de la pérdida urinaria. En este último caso, el ahorro urinario de agua se acompaña de una estimulación simultánea de la sed, que ayuda a devolver más rápidamente el equilibrio hídrico a la normalidad. Las medidas del aclaramiento de agua libre ($Cl\ H_2O$) y de agua libre de electrólitos ($Cl\ H_2O_e$), que se detallan en el Apéndice al final del capítulo, se emplean para el análisis de los trastornos del manejo de agua. En particular, es importante destacar que en situaciones de déficit o resistencia a la ADH, o en presencia de una ingestión excesiva de agua, el $Cl\ H_2O_e$ puede revelar una eliminación inapropiadamente alta de agua que no se evidenciaría con el cálculo convencional del $Cl\ H_2O$.

El hecho de que el líquido extracelular sea en gran medida una solución de ClNa en agua implica que los trastornos del equilibrio de sodio y de agua están estrechamente relacionados. Así, las situaciones de hiponatremia o hipernatremia corresponden a cambios relativos en la concentración de sodio o, dicho de otro modo, en la relación sodio/agua extracelular. El equilibrio entre diversos mediadores hormonales caracteriza la respuesta a diferentes combinaciones de volumen y Osm. Por ejemplo, se requiere una respuesta distinta ante un cuadro de hiperosmolalidad cuando ésta cursa con expansión del volumen circulante (como ocurre cuando se ingiere un líquido salado) que cuando el mismo nivel de hiperosmolalidad se presenta en un sujeto deshidratado. Del mismo modo, si se administra una carga de agua sin electrólitos se produce una inhibición de la secreción de ADH y la consiguiente diuresis acuosa (Fig. 28.1). En ausencia de ADH, el organismo puede excretar más de 10 litros de agua al día, siempre que se mantenga la ingestión. Por el contrario, si el ingreso de líquidos ocurre en forma de una solución de agua y sal, como por ejemplo un suero salino o un plato de sopa, la respuesta será dependiente de la concentración de la solución. Si se trata de una solución hipertónica, se producirá un estímulo osmótico de la secreción de ADH, con el fin de retener agua; en general, en estos casos existe también expansión del volumen circulante, por lo que ocurre una respuesta combinada que tiende a eliminar el exceso de sal y de volumen mediante el aumento de péptidos natriuréticos y la inhibición de la aldosterona. El efecto final de todo el mecanismo es la retención de agua con eliminación de sal, lo que lleva a la recuperación de la isosmolalidad al mismo tiempo que se mantiene un nivel constante de llenado del árbol vascular. En la Figura 28.2 se muestra un esquema de la respuesta del organismo a cambios importantes y bruscos en la ingestión de sal. Como puede verse, existe una retención inicial de sodio que requiere una compensación a largo plazo, para retornar al equilibrio.

Los receptores de volumen, y en particular las aferencias parasimpáticas en el seno carotídeo, desempeñan un papel importante en la regulación de la liberación de ADH. Los cambios en la descarga aferente de estas neuronas afectan a la actividad del centro vasomotor de la médula y, consiguientemente, a la secreción de ADH por las células de los núcleos paraventriculares. Los núcleos supraópticos, en cambio, son críticos para la osmorregulación, pero no parecen tener un papel relevante en la respuesta a los cambios de volumen. De forma aguda, la secreción no osmótica de ADH sólo ocurre ante cambios mayores (10% o más) del volumen circulante eficaz. En cuanto a la interacción de los cambios osmóticos y los de volumen, los núcleos supraóptico y paraventricular reciben aferencias de ambos tipos, integrándolas en una respuesta global en la que predomina el efecto volumétrico sobre el osmolar. Éste es un hecho de extraordinaria importancia en patología humana, ya que en casos de coexistencia de hipoosmolalidad con depleción del volumen circulante eficaz, como en la insuficiencia cardíaca o en las hepatopatías descompensadas, el organismo continúa secretando ADH y, en consecuencia, ahorrando agua, con el consiguiente desarrollo de hiponatremia.

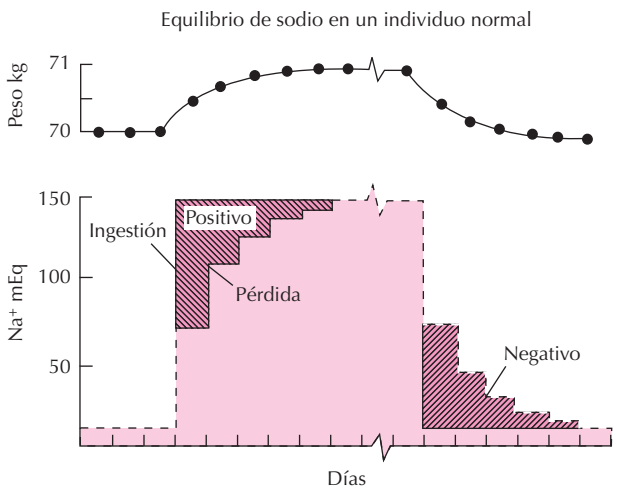


Figura 28.2. Efecto de cambios bruscos en la ingestión de sodio sobre el peso corporal y la eliminación renal de sodio en personas sanas.

PAPEL DEL RIÑÓN EN EL CONTROL DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES. MECANISMO DE CONTRACORRIENTE

La orina es un producto de excreción final, que se forma tras el procesamiento llevado a cabo por varios segmentos tubulares, cada uno de los cuales realiza modificaciones específicas en la composición del filtrado. A diversos niveles de la nefrona el líquido tubular es diferente, e incluso muy diferente, a la orina.

La fisiología del mecanismo de concentración puede sintetizarse en una serie de aspectos sencillos. El líquido de la cápsula de Bowman es un ultrafiltrado del plasma que tiene una osmolaridad de unos 300 mOsm/kg. Aproximadamente 2/3 del filtrado glomerular se reabsorben de manera isoosmótica en el túbulo proximal (TP), cuyo contenido posee todavía una Osm similar a la plasmática. A partir de este punto, la eliminación de orina concentrada conlleva al menos dos pasos principales: 1) la generación de un intersticio medular hiperosmótico mediante la reabsorción activa de ClNa sin agua en el segmento medular ascendente del asa de Henle (segmento dilutor) y el paso de urea al intersticio, lo que provoca la formación de un gradiente osmolar entre este último y los túbulos; 2) al entrar al túbulo colector medular, la orina se equilibra osmóticamente con el intersticio y, por lo tanto, se concentra. El paso crítico de formación de agua libre de electrólitos para su posterior eliminación ocurre en la rama ascendente del asa de Henle, que es impermeable al H_2O. En este segmento, el ClNa se reabsorbe activamente sin acompañarse de H_2O. El incremento resultante de la Osm del intersticio papilar y medular es aprovechado por el asa de Henle en el mecanismo de contracorriente y, en definitiva, convierte el líquido que entra en el túbulo distal (TD) en hipoosmótico con respecto al plasma. En la parte final de este proceso es esencial el papel de la ADH. En presencia de ADH aumenta hasta 100 veces la permeabilidad al H_2O de los segmentos distales del TD y del túbulo colector (TC), lo que facilita la difusión pasiva de este H_2O hacia el intersticio cortical y medular, formándose una orina concentrada. En ausencia de ADH la situación es la opuesta, ya que al mantenerse impermeables al H_2O las porciones distales del TC, se obtiene una orina hipoosmótica. El agua reabsorbida en los TC diluye el intersticio, lo que a su vez disminuye la capacidad de concentración máxima.

La formación de una orina con una Osm diferente de la del plasma se consigue mediante el mecanismo de contracorriente, en el que participan el asa de Henle, los TC medulares y corticales, y el aporte sanguíneo a estos segmentos. Como se verá, la disposición particular de túbulos y vasos es esencial para el funcionamiento del mecanismo de contracorriente.

En conjunto, el mecanismo de concentración/dilución urinaria se basa en un *multiplicador de contracorriente:* «multiplicador» porque aumenta la Osm intersticial medular desde 285 mOsm/kg (isoosmótica con el plasma) hasta cerca de 1200 mOsm/kg; «de contracorriente» porque el flujo de líquido tubular tiene direcciones opuestas en las ramas ascendente y descendente del asa de Henle. Las asas de Henle actúan como multiplicadores de contracorriente de la nefrona entera, lo que permite que el líquido hipoosmótico del TC fluya a través de regiones del intersticio hiperosmóticas, facilitando así la reabsorción pasiva de H_2O. Puesto que la orina se concentra al equilibrarse con el intersticio medular, las Osm de orina y líquido intersticial tienden a igualarse. Los mecanismos de contracorriente se esquematizan en las Figuras 28.3*A*, 28.3*B*, 28.8*C* y 28.3*D*. Los mecanismos generales que participan en la constitución de un intersticio hipertónico se resumen en la Figura 28.4.

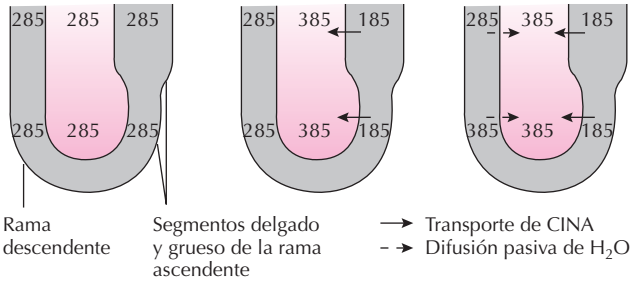


Figura 28.3*A*. El transporte activo de Na inicia el mecanismo de multiplicación de contracorriente.

Las diferencias de permeabilidad y características de transporte entre las ramas descendente y ascendente del asa de Henle son factores esenciales en la multiplicación de contracorriente. La rama descendente es permeable al agua y en un grado menor al ClNa y a la urea, mientras que los segmentos grueso y delgado de la rama ascendente del asa de Henle son impermeables al agua, aunque son capaces de transportar ClNa hacia el intersticio. Estas diferencias se deben a la presencia o ausencia de canales de agua en la membrana luminal de cada uno de los segmentos. El único paso activo en el multiplicador de contracorriente es la reabsorción de ClNa en el segmento grueso de la rama ascendente. En cambio, en la rama descendente y en el segmento delgado de la rama ascendente todo el transporte de solutos parece ser pasivo. Por lo tanto, desde el punto de vista del consumo metabólico, a partir de un solo paso con gasto energético tiene lugar un aumento de concentración de un producto que es capaz de multiplicarse en pasos sucesivos que ya no conllevan consumo de ATP. La eficacia del multiplicador de contracorriente depende de la longitud del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. Este hecho determina que los glomérulos esenciales para este proceso sean los yuxtamedulares y los de las zonas medias de la corteza, que descienden hasta las capas interiores de la médula; por el contrario, los glomérulos corticales tienen escasa participación en la generación de una médula hipertónica.

El proceso de generación de la hiperosmolalidad intersticial debe considerarse de forma dinámica. Si comenzamos en un hipotético tiempo cero, el líquido de las

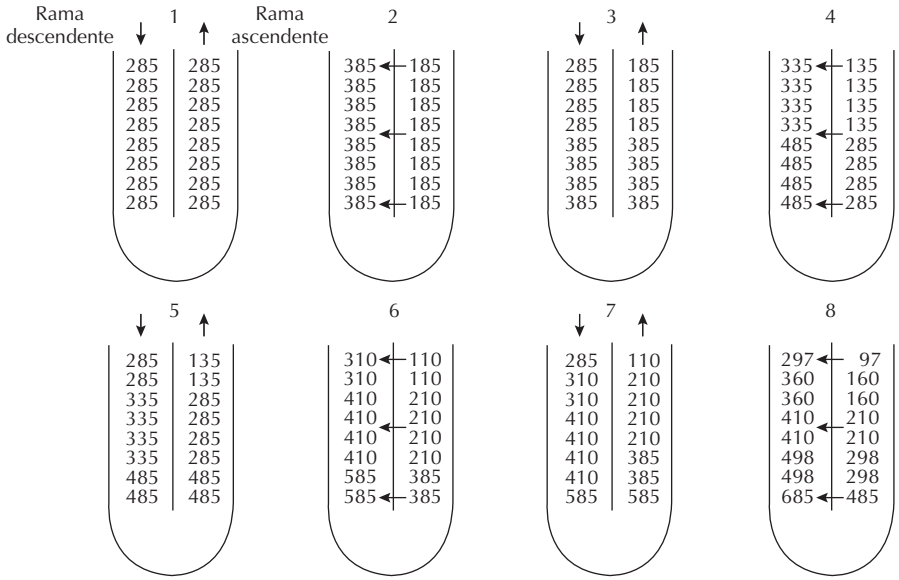


Figura 28.3*B*. Principio de multiplicación de contracorriente basado en la existencia de un gradiente de concentración de 200 mOsm/Kg entre las ramas ascendente y descendente del asa de Henle.

ramas descendente y ascendente, así como el del intersticio que las rodea, será isotónico con el plasma. El paso inicial de la multiplicación de contracorriente es el transporte de Na desde la rama ascendente del asa de Henle hasta el intersticio. Este proceso, que se halla limitado por el máximo gradiente alcanzable, provoca un aumento de la Osm intersticial, que determina la salida del agua desde el segmento descendente hacia el intersticio; sin embargo, no sale agua de la rama descendente, que no es permeable a la misma. Así, se genera un circuito en el que el intersticio mantiene su Osm constante a expensas de la salida de agua de una rama (descendente) y de ClNa de la otra (ascendente), con el resultado de una concentración progresiva del líquido tubular y del establecimiento de un gradiente entre la rama descendente (aproximadamente 385 mOsm/kg) y la rama ascendente (aproximadamente 185 mOsm/kg). La progresión del líquido intratubular va propulsando la orina de forma anterógrada a través de los distintos segmentos, permitiendo así que las modificaciones de la composición se desarrollen con una secuencia definida y constante. Es importante insistir en que se habla del concepto de multiplicación porque un gradiente transversal de unos 200 mOsm/kg se «multiplica» axialmente por un factor de hasta cuatro veces en el riñón humano. Sin embargo, para que el mecanismo en su totalidad funcione se necesitan intercambiadores de contracorriente, que son los vasos rectos.

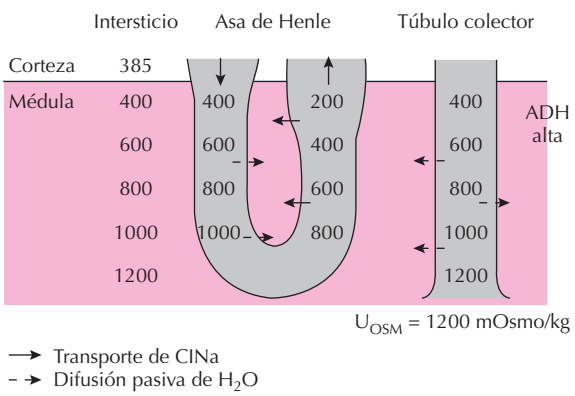


Figura 28.3*C*. Multiplicación de contracorriente y eliminación de orina concentrada.

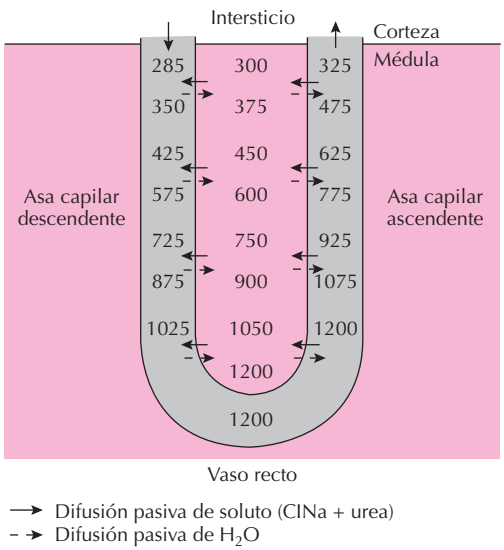


Figura 28.3*D*. Intercambio de contracorriente y *vasa recta*.

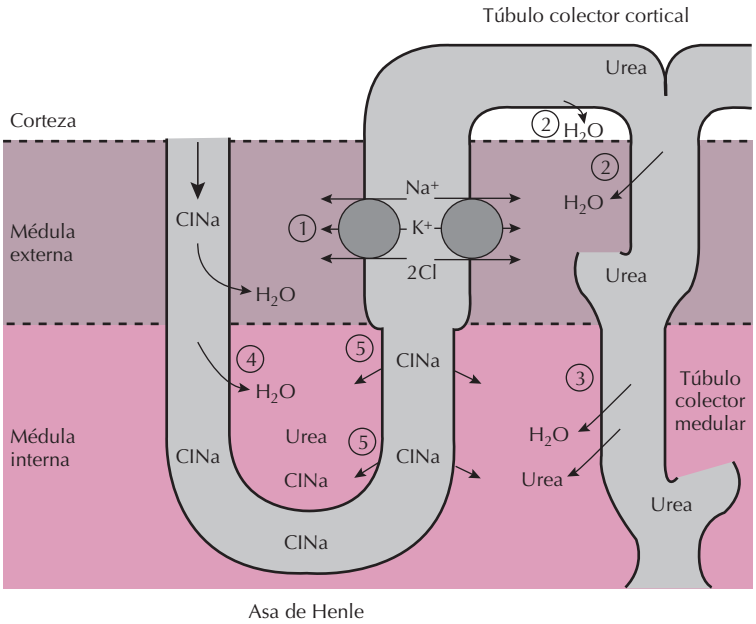


Figura 28.4. Resumen de los pasos involucrados en la multiplicación de contracorriente.

Puesto que la constante del sistema en este gradiente es de aproximadamente 200 mOsm, la Osm intratubular se hace cada vez mayor a medida que se profundiza en la zona intramedular, y es máxima en el punto en el que la horquilla tubular se dobla para tomar una dirección ascendente. El soluto intramedular está formado por partes aproximadamente iguales de urea y ClNa. Hay que señalar que la Osm del líquido, al final de la rama ascendente o dilutora del asa de Henle, es de aproximadamente 100 mOsm/kg, es decir, marcadamente hipoosmolar con respecto al plasma. En otras palabras, este líquido tubular contiene casi el triple de agua por unidad de volumen que el plasma. Este hecho explica por qué es posible la eliminación de agua en grandes cantidades a partir de este mecanismo. Al salir del asa, el líquido tubular hipoosmolar atravesará el sistema del TC, que transcurre a través de un territorio medular de elevada Osm. Si no hay ADH, estos túbulos se mantienen impermeables al agua, y la orina resulta tan diluida como el líquido del final del asa. Por el contrario, si hay ADH el agua es atraída osmóticamente por el intersticio altamente concentrado, la orina pierde agua y su Osm tiende a parecerse a la intersticial. Este fenómeno es más marcado cuanto más extremas son las condiciones de deshidratación: a mayor Osm intersticial, menor (y por lo tanto más lento) flujo intratubular, con máximo de ahorro de agua.

Túbulos colectores. Al igual que las asas de Henle, los TC poseen distintas características de permeabilidad. Así, en condiciones basales son relativamente impermeables a los movimientos pasivos de ClNa y, con la excepción de la parte más interna del TC medular, también son impermeables a la urea y al agua. Esta impermeabilidad al ClNa es esencial, ya que permite que la alta concentración de ClNa en el intersticio actúe como un gradiente osmótico eficaz entre el líquido intra y extratubular. El TC cortical tiene dos tipos celulares con funciones sustancialmente distintas: las células principales (aproximadamente 65%) tienen canales de Na^+ y K^+ en la membrana apical y bombas de Na^+/K^+ ATPasa en la membrana basolateral; las células intercaladas, en cambio, no transportan ClNa, ya que tienen un número mínimo de canales apicales de Na^+. La permeabilidad al agua de la membrana apical de las células principales es relativamente baja en condiciones basales como para cambiar drásticamente en presencia de ADH; esto contrasta con la alta permeabilidad permanente (no regulable) del TP, que posee canales de agua tanto apicales como basolaterales. Los canales de agua de los TC difieren de los de los TP.

El TC medular desempeña también un papel importante en el proceso de concentración. La Osm urinaria máxima no puede superar la Osm del intersticio en el extremo de la papila. Al tiempo que el agua deja la luz tubular, desciende la Osm intersticial por dilución, con lo que a su vez disminuye la Osm urinaria máxima. Este fenómeno depende del volumen de líquido que se ofrece al TC medular, que a su vez es dependiente de la magnitud de la reabsorción de agua debida a la ADH.

Mecanismos intracelulares de acción tubular de la ADH. Se han caracterizado y clonado dos tipos del receptor de ADH, el V1 y el V2; el V2 tiene al menos dos subtipos, V2a (vascular/hepático) y V2b (hipófisis anterior). Estos receptores están acoplados al sistema de proteínas G y desde el punto de vista estructural presentan los siete dominios transmembrana típicos. En los túbulos, la ADH se une a receptores V2 situados en la membrana basolateral de las células principales; los receptores V1 predominan en el árbol vascular, donde son responsables del efecto

vasoconstrictor de la ADH. Los receptores V2 están acoplados a la formación de AMP cíclico, que a su vez actúa como mensajero intracelular de una proteína cinasa, identificada como PKA, que pone en marcha una secuencia de activación de las células principales del TC. Esta activación por ADH promueve la fusión de vesículas que contienen la proteína específica acuaporina 2 con la membrana luminal tubular apical, dando lugar a la formación de canales de agua; esta inserción hace permeables al agua a los TC medulares. Un número importante de trastornos de la respuesta a la ADH se explica por alteraciones en la expresión de acuaporina 2. Además de este efecto agudo, a largo plazo la ADH favorece la expresión del ARNm de acuaporina. El agua reabsorbida regresa rápidamente a la circulación sistémica a través de la membrana basolateral, que es permeable al agua incluso en ausencia de ADH, debido a la presencia de canales no regulables constituidos por otro tipo de proteína de poro (acuaporina 1). La membrana basolateral tiene una superficie marcadamente mayor que su homóloga luminal, por lo que el transporte a su través se acelera aún más, evitando así cambios prolongados de la Osm intracelular tubular durante el proceso de reabsorción. Cuando el efecto de la ADH se extingue, los canales se agregan y se retiran de la membrana luminal y retornan al citosol dentro de vesículas endocitósicas recubiertas de clatrina. Por otra parte, es necesario recordar que el efecto de la ADH sobre la retención de agua es contrarrestado fisiológicamente por determinadas prostaglandinas, por lo que la inhibición farmacológica de la síntesis de estas últimas puede dar lugar a una mayor retención hídrica.

En presencia de ADH, el líquido hipoosmótico que entra al TC cortical tiende a equilibrarse con el intersticio, que es isoosmóstico con el plasma. El gradiente osmótico debido a la acción positiva de la aldosterona sobre la reabsorción de ClNa favorece la reabsorción de una cantidad adicional de agua.

Vasos rectos. Puesto que el flujo de sangre en los vasos rectos supera más de 10 veces el flujo urinario máximo, el agua reabsorbida regresa rápidamente a la circulación sistémica sin que se diluya el intersticio cortical. Los vasos rectos son permeables al agua y, al igual que los TC, están rodeados por un intersticio hiperosmótico. Los capilares de los vasos rectos derivan principalmente de las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares y tienen una configuración en horquilla, similar a los segmentos delgados de las asas de Henle. Los vasos rectos son un componente integral del mantenimiento del gradiente osmótico intramedular (Fig. 28.3), y tienen una alta capacidad para el transporte de agua, gracias a su contenido constitutivo de acuaporina 1. Es precisamente su disposición en horquilla lo que minimiza el lavado del exceso de soluto intersticial. El sistema de intercambio de contracorriente en los vasos rectos funciona de la siguiente manera: la sangre entra en estos vasos con una concentración de aproximadamente 300 mOsm/kg H_2O y, a medida que circula en dirección descendente, va incorporando soluto desde el intersticio al mismo tiempo que el agua difunde pasivamente hacia afuera. Este proceso provoca un aumento de la osmolaridad en el comienzo de la horquilla. A su vez, en la circulación ascendente más allá de la horquilla, al encontrarse progresivamente con un intersticio menos concentrado, los solutos difunden de nuevo hacia el intersticio y el agua hacia el interior de los vasos. Como resultado, la sangre abandona la médula externa hacia la corteza y posteriormente hacia la circulación general con una Osm de alrededor de 325 mOsm/kg, esto es, ligeramente concentrada, pero lejos de los 1200 mOsm/kg de la región papilar, y sin que se modifiquen por disolución a partir de la sangre las condiciones hiperosmóticas de la médula profunda. El flujo sanguíneo de la médula renal es bajo (6% del flujo renal total), una característica que contribuye a la hiperosmolalidad intersticial. Si este flujo medular aumenta, más sangre con una Osm de alrededor de 325 mOsm/kg abandonará la médula, por lo que puede ocurrir un lavado significativo de solutos intramedulares. Un ejemplo clínico de este hecho es la diuresis osmótica, en la que aparecen en la orina grandes cantidades de solutos no reabsorbidos. En estas condiciones, el flujo sanguíneo medular aumenta, provocando un descenso de la Osm papilar y una elevación del volumen urinario y la eliminación de solutos.

Dilución urinaria. La dilución de la orina es más sencilla y consta de dos pasos básicos, el primero de los cuales es similar al ya mencionado para la concentración, es decir, la reabsorción de ClNa en la rama ascendente del asa de Henle disminuye la Osm del líquido tubular, el cual se convierte en hipoosmótico con respecto al plasma. Al mismo tiempo que aumenta la Osm del intersticio, la orina permanece diluida si se suprime la secreción de ADH. En ausencia de ADH los TC permanecen poco permeables al agua y la orina no se concentra. Como el transporte de ClNa continúa en esos segmentos, la Osm urinaria mínima puede reducirse aún más, desde los 100 mOsm/kg en el TD hasta los 50 ó 75 mOsm/kg en la orina final. En la Figura 28.5 se muestra un esquema del funcionamiento de los sistemas transportadores de agua y sodio en condiciones de diuresis y antidiuresis.

Papel de la urea en la concentración. La urea desempeña un papel adicional importante en el mecanismo pasivo de contracorriente. La Osm del intersticio medular se debe en aproximadamente un 50% a la presencia de urea. Esta Osm intersticial es mayor en situaciones de antidiuresis, debido en gran medida al contenido de urea. Con flujos urinarios bajos se produce una mayor reabsorción de urea por el intersticio, que es facilitada por un efecto diferencial de la ADH sobre la permeabilidad al H_2O y a la urea en el TD. Esta acumulación de urea intersticial, que permite mantener un equilibrio con la cantidad de urea tubular que debe ser eliminada como producto final del metabolismo intermedio, hace que esta eliminación de urea no se acompañe necesariamente de una diuresis osmótica y, por tanto, de una cantidad significativa de H_2O. La elevada concentración intersticial de urea se produce por difusión siguiendo el gradiente favorable de concentración existente entre el conducto colector intramedular y el intersticio.

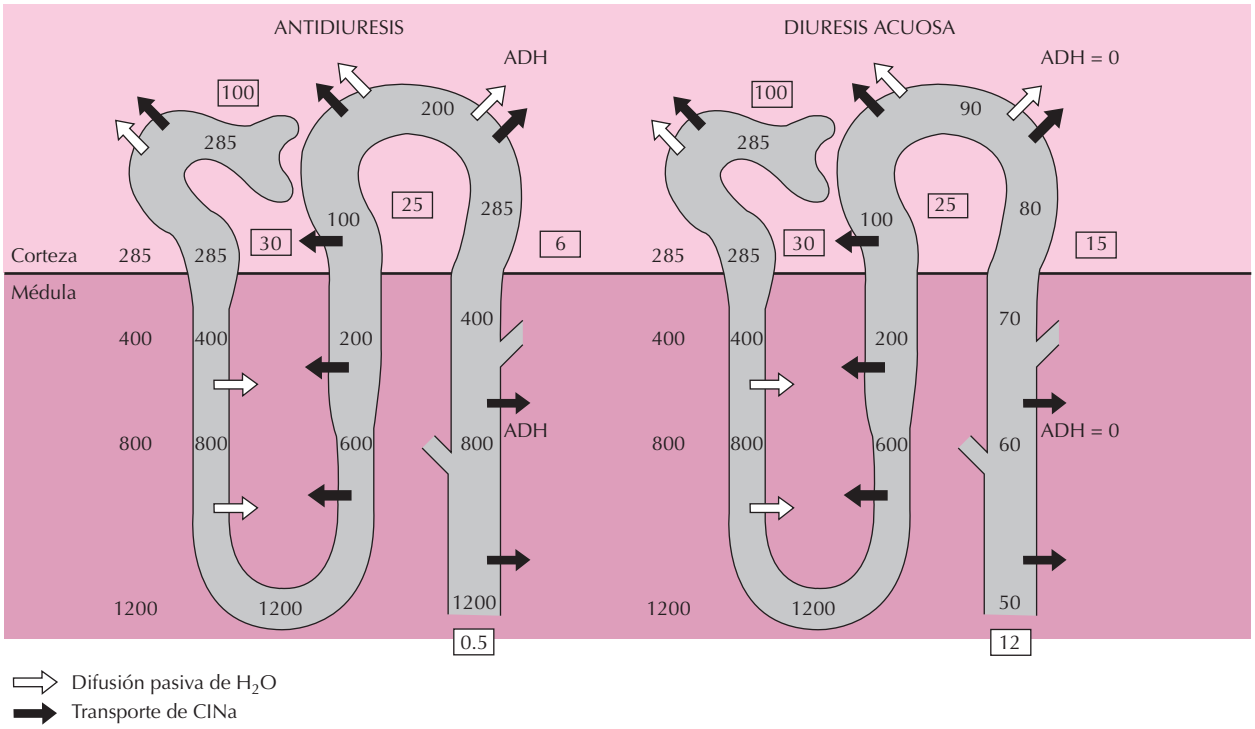


Figura 28.5. Resumen del transporte de ClNa y H_2O en condiciones de antidiuresis y diuresis acuosa.

La ADH, actuando tanto en la corteza como en la médula, permite el paso de agua al intersticio, con el consiguiente aumento de la concentración intratubular de urea en los segmentos corticales y de la médula externa, que son impermeables a dicha sustancia. En contraste, la permeabilidad a la urea en la parte más inferior del conducto colector medular es relativamente elevada en condiciones basales, debido a que los transportadores luminales específicos aumentan por la acción de la ADH, que aparentemente facilita la inserción de nuevas unidades de los mismos en la membrana luminal.

El resultado de estos mecanismos es el transporte pasivo de urea hacia el intersticio que tiene lugar a este nivel. Además del papel de la ADH que acabamos de mencionar, la acumulación medular de urea también depende, aunque de forma indirecta, del transporte activo de Na^+ en la rama ascendente del asa de Henle. Este transporte hace más concentrado al intersticio, con el consiguiente aumento de la reabsorción de agua. Esta última, al elevar la concentración de urea intratubular, crea un gradiente que favorece el paso de urea hacia el intersticio. Una parte de la urea que se acumula en el intersticio entra nuevamente en el túbulo por el segmento delgado de la rama ascendente del asa de Henle y, aunque en menor grado, por la rama descendente. El efecto neto de este reciclado de la urea es que la cantidad de urea en el TD inicial es la misma o ligeramente superior a la cantidad filtrada, aunque se haya reabsorbido hasta un 60-65% en el TP. Así, la presencia de ADH supone el mantenimiento de niveles elevados de urea urinaria o intersticial. Como el volumen del intersticio medular es relativamente pequeño, la cantidad de urea necesaria para conseguir altas concentraciones en ese compartimiento es también pequeña. Teniendo en cuenta que se excretan 27 a 32 g de urea al día, la acumulación intersticial no afecta la eliminación de la misma.

La elevada Osm intersticial permite tanto una concentración urinaria máxima, como la eliminación de grandes cantidades de urea sin obligar a una pérdida de agua concomitante. La acumulación intersticial de urea también promueve el movimiento osmótico de agua hacia fuera de la rama descendente del asa de Henle, con el aumento consiguiente de la concentración de Na^+ intratubular a la entrada de la rama ascendente. Esto, junto con la dilución del intersticio medular, promueve la reabsorción pasiva de Na^+. Así, la urea cumple un papel importante en el mecanismo de contracorriente que lleva a transportar Na hacia el intersticio.

La reabsorción de agua en los TC corticales y de la médula externa es esencial para la acumulación de urea en el intersticio, ya que permite el aumento de la concentración intratubular de urea necesario para que se genere el gradiente que permite la reabsorción. Por este motivo, la presencia de ADH es esencial para la reabsorción de urea, como también lo es para la reabsorción de agua, ; así, en ausencia de ADH existe una práctica supresión de la acumulación intersticial de urea. Las consecuencias de este hecho son fáciles de ver en individuos con diabetes insípida central (que carecen de ADH) o, de modo más sencillo, en personas sanas sometidas a una sobrecarga acuosa durante períodos de sólo 3 días, y que han alcanzado una

supresión casi completa de la secreción de ADH. En estas personas, el mecanismo de concentración urinario no funciona con normalidad y, ni con la administración de ADH exógena se consigue alcanzar osmolalidades urinarias por encima de 400 mOsm/kg. Este fenómeno se conoce como «lavado medular», y se debe a la pérdida de concentración intramedular de ClNa y urea. Si bien el papel de la ADH es crucial a la hora de determinar la producción de orina concentrada, es importante destacar que otros factores pueden contribuir de forma significativa al manejo líquido renal. La patología proporciona un ejemplo ilustrativo: la disminución del volumen circulante eficaz por reposición hídrica insuficiente puede hacer que incluso en pacientes con ausencia total de ADH o de respuesta renal a la misma (diabetes insípida), que en condiciones de repleción circulatoria e ingestión hídrica normal tienen Osm inferiores a 100 mOsm/kg y diuresis superiores a los 10 L/día, puedan observarse valores de Osm tan altos como 400 mOsm/kg o más. Esto se debe a que la reducción del filtrado glomerular y el aumento de la reabsorción proximal debidos a la depleción de volumen disminuyen la oferta de líquido a los TC, permitiendo de este modo que la pequeña pero significativa reabsorción de agua que ocurre en el túbulo colector medular interior, incluso en ausencia de ADH, pueda provocar la mencionada reducción del flujo urinario y un incremento de la Osm_u. El efecto neto de estos fenómenos es un enmascaramiento de la presencia de diabetes insípida, hecho que ofrece por otra parte una de las pocas alternativas terapéuticas y de supervivencia en cuadros de diabetes insípida que no responden a la ADH exógena ni a sus análogos.

APÉNDICE Y DEFINICIONES

Cálculo de la osmolalidad plasmática (Osmp)

La fórmula más común es la siguiente:

$$Osm_p = 2[Na^+] + [glucosa] + [urea]$$

$$Normal = 290 \pm 10 \text{ mOsm/kg } H_2O$$

Las cifras contenidas en esta fórmula se expresan en mmoles/L de agua. En el caso de la glucosa y la urea, si los valores vienen dados en mg/100 mL deben dividirse por 18 y por 5.6, respectivamente, para pasarlos a mmoles/L.

Cuantificación de la eliminación de agua libre

Aclaramiento de agua libre: $Cl\ H_2O$.
Aclaramiento osmolar: $Cl_{osm} = U_{osm} \times V / P_{osm}$.
V = volumen de orina.

$$Cl\ H_2O = V - Cl_{osm} \Rightarrow Cl\ H_2O = V - U_{osm} \times V / Osm \Rightarrow$$
$$\Rightarrow Cl\ H_2O = V\ (1 - U_{osm}/P_{osm})$$

Puesto que la urea es un osmol ineficaz, su eliminación no afecta al Na^+ sérico. Por esa razón, la medida de la Osm plasmática debería sustituirse por el $[Na^+]$ plasmático y la Osm urinaria por el $[Na^+] + [K^+]$ urinarios, obteniéndose el aclaramiento de agua libre de electrólitos ($Cl\ H_2O_e$).

$$Cl\ H_2O = V\ (1\text{-}U_{Na} + U_K / P_{Na})$$

Este aclaramiento de agua libre de electrólitos tiene especial aplicación en casos de déficit de vasopresina, estados resistentes a la vasopresina o ingestión hídrica excesiva, en los que puede detectar una eliminación de agua libre no evidenciable por el cálculo tradicional. Sin embargo, su utilidad mayor radica en que disponiendo de sólo tres datos analíticos, Na_p, Na_u y K_u, es posible tener una idea inmediata de si nos hallamos en presencia de cuadros de déficit o de exceso de efecto de la ADH. En la mayoría de los centros sanitarios no suele disponerse de determinaciones urgentes de Osm, por lo que el valor del cálculo del $Cl\ H_2O_e$ aumenta.

Reabsorción de agua libre (TcH_2O)

En el caso particular en que la orina esté más concentrada que el plasma, en lugar del $Cl\ H_2O$ suele hablarse de la TcH_2O.

$$V = Closm - TcH_2O \Rightarrow TcH_2O = Closm - V \Rightarrow$$
$$V\ ([U_{osm}/P_{osm}] - 1)$$

En contraste con el $Cl\ H_2O$, que es igual al volumen de agua libre eliminada por unidad de tiempo, la TcH_2O corresponde al volumen de agua libre reabsorbida por unidad de tiempo. En términos prácticos, la TcH_2O no es más que un $Cl\ H_2O$ de signo negativo:

$$Cl\ H_2O = -TcH_2O$$

La utilidad de pensar en términos de TcH_2O, en lugar de pensar solamente en la Osm, radica en que la última indica simplemente la existencia de una orina concentrada, mientras que la primera da un valor cuantitativo de la cantidad de agua retenida por el riñón.

BIBLIOGRAFÍA

Caramelo C, Berl T. Trastornos de la osmolaridad de los líquidos orgánicos: Alteraciones del agua. En: Luis Hernando (ed.). *Nefrología*. Panamericana, Madrid, 2003; 39-45.

Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 10.ª ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2001; 308-319.

López Novoa JM, Tejedor A, Lamas S. Conceptos básicos de fisiología renal. En: Luis Hernando (ed.). *Nefrología*. Panamericana, Madrid, 1997; 11-28.

Madsen KM, Tisher CC. Structural-functional relationships along the distal nephron. *Am J Physiol* 250: F1.

Mann JFE, Johnson AK, Rltz E, Ganten D. Thirst and the renin-angiotensin system. *Kidney Int Suppl* 21: S27.

Nielsen S, Knepper MA. Vasopressin activates collecting duct urea transporters and water channels by distinct physical processes. *Am J Physiol* 265: F204.

Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F253.

Phillips PA Rolls BJ Ledingham JGG. Angiotensin II-mediated thirst and vasopressin release in man. *Clin Sci* 68: 669.

Robertson GL. Regulation of vasopressin secretion. En: *The Kidney. Physiology and pathophysiology*. Raven Press, New York, 1992; 1595-1614.

Rose BD. Regulation of water and electrolyte balance. En: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 4.ª ed. McGraw-Hill, New York, 1994; 219-273.

Rosenthal W, Selbold A, Antaramian A. Molecular identificacion of the gene responsible for congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Nature* 1992; 359:233-235.

Sands JM, Nonoguchi H, Knepper MA. Vasopressin effects on urea and H_2O transport in inner medullary collecting duct subsegments. *Am J Physiol* 1987; 253:F823.

Sasaki S, Fushimi K, Saito H *et al*. Cloning, characterization, and chromosomal mapping of human aquaporin of collecting duct. *J Clin Invest* 1994; 93:1250.

Snyder HM, Noland TD, Breyer MD. cAMP-dependent protein kinase mediates hydrosmotic effect of vasopressin in collecting duct. *Am J Physiol* 1992; 263:C147.

Thompson CJ, Burd JM, Baylis PH. Acute suppression of plasma vasopressin and thirst after drinking in hypenatremic humans. *Am J Physiol* 1987; 252:R1138.

Valtin HV, Edwards BR. GFR and the concentration of urine in the absence of vasopressin: Berliner-Davidson reexplored. *Kidney Int* 1987; 31:634.

Verkman AS. Mechanisms and regulation of water permeability in renal epithelia. *Am J Physiol* 1989; 257:C837.

Zimmerman EA, Ma LY, Nilaver G. Anatomical basis of thirst and vasopressin secretion. *Kidney Iny Suppl* 1987; 21:S14.

Capítulo 29

Regulación humoral de la función renal

F. Javier Salazar, Victoria Cachofeiro, Vicente Lahera y María T. Llinás

- Introducción
- Sistema renina-angiotensina
- Aldosterona
- Actividad simpática renal
- Endotelina
- Óxido nítrico
- Péptidos natriuréticos
- Metabolitos del ácido araquidónico
- Sistema calicreína-cinina
- Adrenomedulina
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La función renal está regulada por un elevado número de hormonas que están estrechamente relacionadas entre sí, de modo que el correcto funcionamiento del riñón es el resultado del balance entre las diferentes acciones realizadas por estos factores humorales sobre la hemodinámica y función excretora renal. En general, la respuesta fisiológica a determinados estímulos es debida a la variación de algunos de estos factores humorales. Un ejemplo de ello es lo que ocurre en respuesta a un incremento del volumen extracelular (Fig. 29.1). Al considerar sus acciones, hay que tener en cuenta que algunos de estos mecanismos de regulación no sólo tienen efectos directos sino también efectos indirectos sobre la vascularización renal y la reabsorción tubular. El estudio de los mecanismos que participan en el control de la función renal es de gran interés porque su alteración puede dar lugar al desarrollo de diversos procesos patológicos, entre ellos la hipertensión. En este capítulo se detalla la importancia de estos mecanismos y se describen algunas de las interacciones existentes entre ellos. Dada su gran relevancia en el control de la función renal, el sistema renina-angiotensina se describe en mayor detalle.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

El sistema renina-angiotensina (SRA) ejerce diversas acciones que modifican la hemodinámica renal y la eliminación urinaria de sodio y agua. La activación de este sistema comienza con el aumento de la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente en respuesta a diversos estímulos, entre los que destacan los descensos de la presión de perfusión renal o del volumen extracelular (Fig. 29.2). La renina actúa sobre el angiotensinógeno (α-2 globulina hepática) y lo transforma en angiotensina I (Ang I), la cual es convertida posteriormente en angiotensina II (Ang II) por mediación de una dipeptidil-carboxipeptidasa, conocida como enzima de conversión de la angiotensina (ECA) o cininasa II. La Ang II es el componente más activo del sistema y puede ser sintetizada no sólo a través de la vía descrita, sino también por otras vías diferentes. Entre ellas se pueden citar la vía del activador tisular del plasminógeno, la vía de la catepsina G, la vía de la quimasa y la de tonina. Aunque la importancia fisiológica y fisiopatológica de estas vías de síntesis de Ang II no está totalmente demostrada, se ha propuesto que en el corazón y en la pared vascular la vía de la quimasa podría tener importancia tanto en el aspecto funcional como en las alteraciones estructurales que la Ang II produce en estos órganos. Además de la Ang II, hay otros péptidos en el SRA que presentan actividad biológica. La Ang III producida por la acción de la aminopeptidasa A sobre la Ang II es uno de ellos. Este péptido tiene acciones similares a la Ang II, aunque es menos potente. Asimismo, la acción de la aminopeptidasa B sobre la Ang II da lugar a la Ang IV, cuyo significado biológico no es bien conocido. Finalmente, mediante la acción de una endopeptidasa sobre la Ang I o sobre la Ang II se produce la Ang 1-7 cuya acción vasodilatadora parece ser dependiente de un aumento de prostaglandinas (PG) y óxido nítrico (NO).

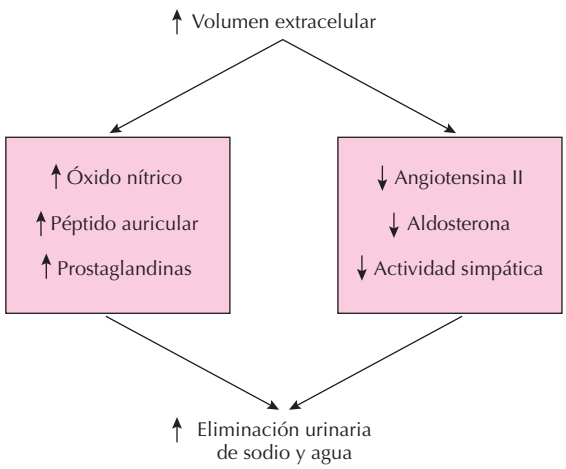


Figura 29.1. Equilibrio entre los distintos factores humorales en el control de la función renal.

Aunque tradicionalmente se había considerado que la producción de renina sólo tiene lugar en los riñones, y que la ECA se encuentra principalmente en los pulmones, actualmente está suficientemente demostrado que todos los componentes del SRA y sus ARNm se producen en diferentes tejidos y órganos, como cerebro, riñones, corazón, órganos reproductores, glándulas suprarrenales y vasos sanguíneos. En los riñones, la Ang II es sintetizada a nivel vascular, en el intersticio y en el túbulo proximal, donde ejerce una función autocrina importante aumentando la reabsorción de sodio. De hecho, se ha observado que su concentración es mucho mayor en la linfa renal que en la sangre venosa renal. Se ha propuesto que el SRA circulante tiene una acción fundamentalmente endocrina, mientras que los SRA tisulares tienen acciones autocrinas y paracrinas. Sin embargo, esa diferencia entre el SRA circulante y el tisular no está clara y, por ello, el SRA debe ser considerado como un sistema hormonal que realiza funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas.

Secreción de renina

En condiciones fisiológicas, la actividad del SRA depende en gran medida de la cantidad de renina liberada desde las células yuxtaglomerulares, ya que la cantidad de angiotensinógeno disponible es prácticamente constante y superior a la necesaria para que la renina pueda transformarlo en Ang I. Por ello, los mecanismos que regulan la secreción de renina son los que modifican la actividad del SRA. Aunque los mecanismos que pueden modificar la liberación de renina son muy variados, su secreción está principalmente regulada por los cambios de la presión de

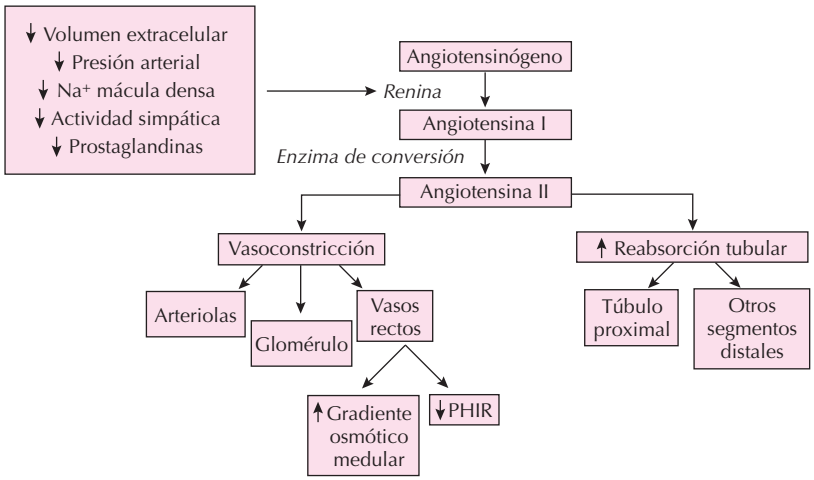


Figura 29.2. Efectos de la activación del sistema renina-angiotensina en respuesta a distintos estímulos. PHIR: presión hidrostática intersticial.

perfusión renal, la actividad simpática, la cantidad de flujo y sodio en la mácula densa, y los niveles de Ang II, PG y NO (Fig. 29.2). En general, se considera que los cambios de presión arterial son detectados por barorreceptores que se encuentran en la arteriola aferente, de forma que el descenso de presión de perfusión renal activa la secreción de renina y el incremento de presión de perfusión reduce esa secreción. El aumento de actividad simpática estimula la secreción de renina mediante la activación de receptores β-adrenérgicos, en situaciones en las que se requiere una respuesta inmediata, por ejemplo un cambio postural o la pérdida de volumen. Los cambios de flujo y de la concentración de sodio en el fluido que llega hasta el túbulo distal también provocan cambios en la secreción de renina mediados por las células de la mácula densa, de forma que las disminuciones de flujo y/o sodio aumentan su secreción.

La Ang II provoca un descenso de secreción de renina mediante un mecanismo de retroalimentación negativo en el que intervienen varios factores. Sin embargo, la PGE_2 y la PGI_2 ejercen un efecto estimulador sobre su secreción. Esto se ha observado en diferentes situaciones en las que el aumento de estas PG se asocia a un incremento de secreción de renina, y la inhibición de la COX bloquea la secreción de la proteína. Finalmente, el NO tiene efectos contradictorios sobre la secreción de renina.

Acciones renales de la angiotensina II

La multitud de efectos renales (Fig. 29.2) se explica por la existencia de receptores específicos en arteriolas aferentes y eferentes, células mesangiales glomerulares, vasos rectos, células intersticiales medulares, y en varios segmentos tubulares. Aunque hay dos grandes tipos de receptores para Ang II (AT_1 y AT_2), se ha observado que en los riñones predominan los AT_1 (> 90%). Los receptores AT_1 también se encuentran en corazón, cerebro, útero, adipocitos, ovarios, bazo y pulmón. La unión de la Ang II a ese receptor activa la formación de IP_3 y diacilglicerol, que van a ser responsables de que se produzca la respuesta apropiada. Por su parte, los receptores AT_2 han sido localizados en tejidos embrionarios o en crecimiento, y en el adulto se han encontrado en pared vascular, glándulas suprarrenales, sistema nervioso central, miometrio y folículos ováricos atrésicos. La unión de la Ang II al receptor AT_2 conduce a la activación de la enzima tirosina fosfatasa, que inhibe la fosforilación de diversas proteínas y, en general, media acciones contrarias a las que ejerce la Ang II a través de los receptores AT_1.

Acciones hemodinámicas de la Ang II. Los efectos hemodinámicos renales se producen por unión de la Ang II a los receptores AT_1, que se encuentran en cantidades similares en ambas arteriolas. A pesar de ello, la Ang II parece provocar una mayor vasoconstricción sobre la arteriola eferente, ya que aumentos fisiológicos, e incluso fisiopatológicos, de Ang II reducen el flujo sanguíneo renal sin modificar la tasa de filtración. El menor efecto de la Ang II sobre la arteriola aferente se debe a que otras sustancias vasodilatadoras, como PG y NO, ejercen una acción protectora predominante sobre el músculo liso de la arteriola aferente. Se ha sugerido que existe una interacción importante entre PG y NO en la protección de la arteriola aferente de la acción vasoconstrictora de la Ang II, de forma que el papel protector de uno de estos vasodilatadores es mayor cuando está disminuida la producción del otro vasodilatador.

Además del efecto vasoconstrictor directo, la Ang II también regula las resistencias vasculares renales mediante la modulación de la sensibilidad del mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular. La vasoconstricción producida por la Ang II, después de su unión con el receptor AT_1, se debe a la activación de varios mecanismos que son diferentes en ambas arteriolas. La vasoconstricción de

la arteriola aferente parece deberse a la activación de canales de Ca^{++} voltaje-dependientes y/o canales de Cl^{-}, y la contracción de la arteriola eferente parece estar mediada por la movilización de las reservas intracelulares de Ca^{++} y/o la entrada de Ca^{++} extracelular.

Efectos tubulares de la angiotensina II. El efecto tubular de la Ang II, que aumenta la reabsorción de sodio y agua en diferentes segmentos tubulares, parece ser más importante que el efecto hemodinámico. En apoyo de esta idea se ha observado que pequeñas variaciones de Ang II modifican la capacidad excretora sin provocar cambios de la resistencia vascular renal. La importancia de la Ang II en la regulación del equilibrio hidrosalino ha sido puesta de manifiesto por el hecho de que un pequeño aumento de sus niveles intrarrenales puede dar lugar a la aparición de una hipertensión sal-sensible. El efecto directo de la Ang II sobre la reabsorción de sodio y agua se ha demostrado en varios segmentos tubulares distales, pero es mucho más evidente en el túbulo proximal, donde existen una gran cantidad de receptores. Además del efecto directo, la Ang II modifica la reabsorción de sodio y agua de forma indirecta, a través de cambios de presión hidrostática intersticial y de cambios de flujo sanguíneo medular y papilar (Fig. 29.2). Se ha observado que el flujo sanguíneo medular es inversamente proporcional a los niveles intrarrenales de Ang II, ya que este péptido provoca la contracción de los vasos rectos. Esta contracción hace que aumente el gradiente osmótico entre la corteza, la médula y la papila renal, y por lo tanto favorece la reabsorción de sodio y agua.

Diversos estudios han propuesto que hay una interacción importante entre la actividad simpática renal y la Ang II. Así, se ha sugerido que parte del efecto antinatriurético ejercido por esta hormona está mediado por una activación del sistema simpático. No obstante, lo anterior es bastante improbable, ya que esta activación no ocurre durante cambios fisiológicos de Ang II. Por otra parte, se ha propuesto que el incremento de reabsorción de sodio en respuesta a un aumento de actividad simpática, se debe a los efectos de la Ang II. Esta última posibilidad ha sido demostrada en estudios en los que se ha observado que el descenso de eliminación de sodio, producido por el aumento de la actividad simpática, se reduce al inhibir la síntesis de Ang II.

Durante muchos años se ha considerado que el efecto antinatriurético de la Ang II está mediado por el incremento de aldosterona, ya que la Ang II estimula la secreción de aldosterona y esta última aumenta la reabsorción distal de sodio. Sin embargo, varios estudios han demostrado que las acciones directas de la Ang II sobre la reabsorción son más importantes que las ejercidas indirectamente por la aldosterona, y que los efectos tubulares de la Ang II no varían de forma significativa cuando se bloquea la acción tubular de este mineralocorticoide.

Acciones extrarrenales de la angiotensina II

Además de los distintos efectos vasculares y tubulares, la Ang II ejerce otras acciones, entre las que se pueden mencionar las que llevan a cabo sobre el corazón y sobre el sistema nervioso central y periférico. A nivel vascular, la Ang II provoca la contracción del músculo liso y participa en el crecimiento vascular porque estimula la proliferación de células musculares lisas, células endoteliales y fibroblastos, y estimula la acción y la producción de diversos factores mitogénicos. Todo ello posibilita la formación de nuevos capilares y el engrosamiento patológico de la pared vascular. Las modificaciones estructurales provocadas por la Ang II tienen consecuencias funcionales sobre diversos órganos, como corazón, sistema nervioso central y riñón, y pueden ser secundarias a tres procesos distintos: hipertrofia, hiperplasia y remodelado de los componentes de la pared vascular.

En el corazón, la Ang II ejerce un efecto inotrópico y cronotrópico positivo y tiene una función trófica sobre los cardiomiocitos, que es independiente de su acción presora. En el sistema nervioso central, la Ang II participa en procesos tan diversos como los relacionados con la memoria, la secreción de vasopresina, el mecanismo de la sed y la secreción de ACTH. A nivel periférico y a través de los receptores AT_1, la Ang II facilita la actividad del sistema nervioso simpático, y por ello este mecanismo contribuye a su acción vasoconstrictora. Esta acción facilitadora actúa a nivel presináptico mediante un aumento de la liberación de catecolaminas en las terminales nerviosas, así como mediante una disminución de su recaptación. A nivel postsináptico, la Ang II potencia el efecto contráctil de la noradrenalina aumentando la sensibilidad de sus receptores.

ALDOSTERONA

La aldosterona es producida en la corteza suprarrenal. Interviene en la regulación de la eliminación de sodio y potasio activando la bomba sodio-potasio en los túbulos distal y colector. Por lo tanto, la secreción de aldosterona provoca un descenso de eliminación de sodio y un aumento de eliminación de potasio, que producen un incremento del volumen extracelular y una reducción de la concentración plasmática de potasio, respectivamente. Los niveles plasmáticos de sodio no varían porque también se reabsorbe una cantidad proporcional de agua. Por otra parte, el descenso de la secreción de aldosterona puede provocar una hiperpotasemia y una ligera hiponatremia. El efecto neto de la aldosterona sobre la reabsorción de potasio es más importante que su efecto sobre la reabsorción de sodio, debido a que este último es compensado casi totalmente por las acciones llevadas a cabo por otros mecanismos de regulación. Esta compensación es evidente en el hiperaldosteronismo durante el fenómeno de "escape a la aldosterona", en el que la eliminación de sodio no disminuye a pesar de que la aldosterona mantiene su efecto sobre la reabsorción distal. La razón es que esta acción distal es compensada por la natriuresis secundaria al incremento de presión arterial.

Los cambios de potasio, que ocurren como consecuencia de variaciones en la secreción de aldosterona,

pueden llegar a tener efectos importantes a nivel neuronal y muscular. Así, el aumento de esta secreción produce una hipopotasemia que puede dar lugar a debilidad muscular, como consecuencia de la alteración en la excitabilidad eléctrica de las fibras nerviosas y musculares. Por el contrario, el descenso de aldosterona puede provocar una hiperpotasemia, que induce a su vez la aparición de arritmias y de debilidad en la contractilidad cardíaca. Además de aumentar la actividad de la bomba sodio-potasio, la aldosterona también modifica la secreción tubular de hidrogeniones, actuando sobre la bomba sodio-protón. No obstante, este efecto es poco intenso y generalmente sólo puede llegar a provocar la aparición de una alcalosis leve.

ACTIVIDAD SIMPÁTICA RENAL

La importancia de la actividad simpática en la regulación de la hemodinámica renal, la eliminación de sodio y agua, con la liberación de diversas hormonas vasoactivas ha sido ampliamente demostrada. Los efectos hemodinámicos y tubulares provocados por variaciones de la actividad simpática se explican por la existencia de receptores adrenérgicos en arteriolas, glomérulos y túbulos. Por otra parte, gracias a la acción de reflejos renorrenales, ambos riñones actúan de forma coordinada en la regulación de la función renal total. Mediante estos reflejos, cada uno de los riñones puede modificar la función del otro.

La participación del sistema nervioso simpático en la regulación de la hemodinámica renal es evidente, ya que cambios de la actividad nerviosa renal modifican sus resistencias vasculares. La importancia de las eferencias simpáticas en el control de la hemodinámica renal es directamente proporcional al grado de actividad nerviosa. Normalmente esta importancia es pequeña, pero aumenta en respuesta a descensos de la presión arterial o del volumen extracelular, como consecuencia de la activación de los receptores de presión y volumen, respectivamente. La actividad simpática renal también aumenta en otras situaciones especiales, como son el estrés quirúrgico y la anestesia. Una prueba de ello es que la desnervación renal en cada una de esas situaciones provoca un descenso importante de la resistencia vascular renal.

La vasoconstricción provocada por el incremento de actividad simpática ocurre en ambas arteriolas y en las células mesangiales, pero el efecto vasoconstrictor sobre la arteriola eferente parece ser mayor que sobre la arteriola aferente. Lo anterior lo sugiere el hecho de que los cambios de flujo sanguíneo renal en respuesta a incrementos de actividad nerviosa suelen ser más importantes que los de la tasa de filtración glomerular. El mayor efecto vasoconstrictor ejercido por la noradrenalina sobre la arteriola eferente se debe a que el efecto sobre la arteriola aferente está modulado por un aumento compensatorio de vasodilatadores como PG y NO. Por otra parte, se ha demostrado que la vasoconstricción secundaria al aumento de actividad simpática parece deberse parcialmente a la Ang II. Esto último es debido a que el aumento de actividad simpática estimula la secreción de renina.

La reabsorción tubular de sodio es inversamente proporcional al grado de activación de los nervios renales, de forma que pequeñas variaciones en la actividad simpática pueden llegar a provocar grandes cambios de eliminación de sodio. Este efecto tubular se observa antes que el hemodinámico, ya que pequeñas alteraciones de la actividad nerviosa eferente modifican la eliminación de sodio sin que se produzcan variaciones en las resistencias vasculares. La existencia de receptores adrenérgicos en todo el túbulo proximal, el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el túbulo colector en la médula interna explica el efecto sobre la reabsorción tubular.

La relevancia de la actividad nerviosa renal en la regulación del equilibrio de sodio ha sido demostrada en estudios en los que se ha observado que este equilibrio no se mantiene de forma adecuada cuando los riñones están desnervados. La mayor capacidad excretora en respuesta a aumentos de la ingestión de sodio y del volumen extracelular se debe en parte a una disminución de la actividad simpática que es secundaria a la activación de los receptores cardiopulmonares. Lo anterior se ha demostrado en estudios en los que se ha observado que la natriuresis inducida por el aumento del volumen extracelular se reduce de forma muy significativa cuando se impide la transmisión de los impulsos nerviosos desde estos receptores a través de las aferencias vagales. Por otra parte, numerosos estudios han propuesto que el incremento de actividad simpática que ocurre en respuesta al descenso de la ingestión de sodio es necesario para que se logre el equilibrio entre eliminación e ingestión.

ENDOTELINA

El endotelio vascular produce varias sustancias que intervienen en la regulación de la función renal. Entre ellas se pueden mencionar la endotelina y el NO. La endotelina es un péptido de 21 aminoácidos que puede existir en forma de tres isómeros activos, y que se une a dos receptores conocidos como ET_A y ET_B. La distribución de estos receptores es variable dentro del riñón. El poder vasoconstrictor de la endotelina es mucho mayor que el de otras hormonas, pero su producción basal es pequeña y, por lo tanto, se considera que no interviene en la regulación fisiológica de la función renal. No obstante, el aumento de su secreción puede ser responsable del desarrollo de una insuficiencia renal crónica. Además, tanto la insuficiencia renal provocada por isquemia como las alteraciones renales provocadas por ciclosporina pueden ser debidas a los efectos de la endotelina.

La participación de la endotelina en el control de la hemodinámica renal se ha demostrado mediante la administración de inhibidores competitivos específicos. Su acción vasoconstrictora se realiza sobre las arteriolas aferente y eferente, y sobre los vasos rectos. El efecto sobre

la arteriola eferente parece ser más importante que sobre la arteriola aferente, ya que la administración exógena de pequeñas dosis de este péptido provoca un descenso de flujo sanguíneo renal sin cambios de tasa de filtración glomerular. Su acción sobre la arteriola aferente parece ser debida a la activación de canales de Ca^{++} dependientes de voltaje. Por otra parte, se ha observado que la vasoconstricción inducida por endotelina está modulada por NO y Ang II, ya que es mayor cuando está disminuida la producción de NO o aumentada la de Ang II. Además, la Ang II estimula la producción de endotelina en las células endoteliales y en las células mesangiales de los glomérulos, mediante la activación de la enzima convertidora de endotelina.

La endotelina tiene efectos paradójicos sobre la reabsorción de sodio. Así, se ha observado que la administración de pequeñas dosis de este péptido puede provocar un incremento de la eliminación de sodio y agua, a pesar de que también da lugar a un aumento de las resistencias vasculares renales. Por otra parte, la administración de dosis de endotelina que aumentan la presión arterial provocan un descenso de la capacidad excretora renal.

ÓXIDO NÍTRICO

El NO desempeña un papel muy importante en la regulación de la función renal. Su síntesis se produce a partir del aminoácido L-arginina por acción de 3 isoformas distintas de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). Dos de ellas se expresan constitutivamente (NOS endotelial y NOS neuronal), mientras que la expresión de la tercera (NOS inducible) es inducida por diversas sustancias, entre las que se encuentran las citocinas. Las acciones fisiológicas del NO están mediadas por GMPc y son debidas principalmente a los cambios en la actividad de las isoformas constitutivas, que ocurren como consecuencia de diversos estímulos y a través de un mecanismo Ca^{++}/calmodulina dependiente. La NOS neuronal se encuentra en la mácula densa, el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle, el túbulo colector, las fibras nerviosas intrarrenales y las células mesangiales. La NOS endotelial está localizada en vasos corticales y medulares renales, y en diversos segmentos tubulares.

Efectos hemodinámicos. La importancia del NO en la regulación de la hemodinámica renal ha sido demostrada en situación basal, en respuesta a vasodilatadores dependientes de endotelio (bradicinina y acetilcolina), y durante aumentos de la concentración plasmática de aminoácidos. Además, diversas pruebas apoyan la idea de que el NO interviene en el mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular. La disminución de NO provoca una vasoconstricción de las arteriolas aferente y eferente (Fig. 29.3). No obstante, esta vasoconstricción parece ser mayor sobre la arteriola eferente, ya que los cambios de los niveles intrarrenales de NO tienen un mayor efecto sobre el flujo sanguíneo renal que sobre la tasa de filtración glomerular.

Diversos estudios han puesto en evidencia la interacción existente entre el NO y otros mecanismos vasoactivos intrarrenales. Se ha demostrado que tanto la vasoconstricción inducida por aumentos de Ang II como la provocada por aumentos de actividad simpática renal se potencian de forma muy clara cuando está reducida la producción endógena de NO. Por otra parte, la vasoconstricción renal producida por el descenso de NO es menor cuando se inhibe la síntesis de Ang II. Finalmente, se ha demostrado que la vasoconstricción renal producida por el descenso de PG es mucho mayor cuando también está disminuida la producción de NO.

El efecto vasodilatador del NO sobre la vascularización es más evidente en la médula y la papila que en la corteza renal. Esta idea está apoyada por diversos estudios, en los que se ha observado que pequeños descensos de su producción pueden provocar una disminución de flujo sanguíneo en la médula y la papila, sin llegar a modificar el flujo sanguíneo en la corteza renal. Este mayor efecto sobre la médula y la papila se explica por el hecho de que la síntesis de NO es más elevada en estas zonas del riñón.

Efectos tubulares. La importancia del NO en la regulación de la reabsorción tubular de sodio y agua también ha sido ampliamente demostrada. El NO disminuye la reabsorción de sodio actuando sobre varios segmentos tubulares (Fig. 29.3). Sin embargo, un efecto directo sólo parece tener lugar en los túbulos colectores medulares, donde se encuentra la mayor actividad de la enzima NOS. El efecto en el túbulo proximal parece ser debido a cambios de Ang II, presión hidrostática intersticial y alteraciones en el flujo sanguíneo en la médula y la papila renal. El descenso de NO aumentaría la secreción de renina y Ang II intrarrenal, y por lo tanto la reabsorción en el túbulo proximal. Por otra parte, el descenso de NO provoca una vasoconstricción en la médula y la papila renal, y ésta a su vez una disminución de la presión intersticial y un aumento del gradiente osmótico corticomedular.

El NO participa en la regulación de la eliminación de sodio durante aumentos de la presión arterial y del volu-

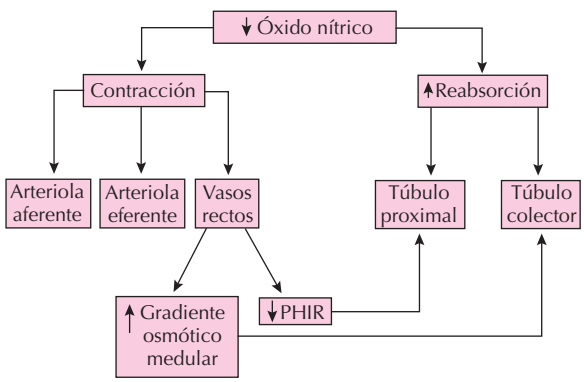


Figura 29.3. Efectos renales inducidos por el descenso de óxido nítrico. El número de cruces hace referencia a la sensibilidad de cada segmento vascular. PHIR: presión hidrostática intersticial.

men extracelular. Su participación en la respuesta natriurética ante aumentos de la presión de perfusión renal está apoyada por el hecho de que esta respuesta se bloquea cuando se inhibe la síntesis de NO. La importancia del NO en la regulación del equilibrio hidrosalino es más evidente durante incrementos del volumen extracelular. Se ha observado que la capacidad renal para eliminar una sobrecarga de sodio se reduce cuando disminuye la síntesis de NO. Estos descensos de capacidad excretora se deben a los cambios anteriormente mencionados de flujo sanguíneo en la papila renal, presión hidrostática intersticial y de reabsorción tubular de sodio y agua.

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

La existencia de diversos péptidos con acciones natriuréticas ha sido demostrada en multitud de estudios clínicos y experimentales. La lista de estos péptidos ha ido creciendo en los últimos años, pero los que tienen un mayor efecto sobre la eliminación de sodio son el péptido natriurético auricular y la urodilatina.

El **péptido natriurético auricular** es sintetizado fundamentalmente en las células auriculares cardíacas. Su principal acción es la de aumentar la capacidad excretora renal, aunque también tiene un efecto dilatador sobre el músculo liso vascular. Todas sus acciones están mediadas por un aumento de GMP_c que actúa como su segundo mensajero. La participación de este péptido auricular en la respuesta natriurética apropiada a aumentos del volumen extracelular fue demostrada en estudios en los que se observó que su secreción y sus niveles plasmáticos son proporcionales al incremento de la presión auricular, de forma que su concentración plasmática es mayor en aquellas situaciones en las que la presión auricular está aumentada (Fig. 29.4). La natriuresis y la diuresis secundarias al aumento de péptido natriurético auricular normalizan de forma progresiva tanto el volumen extracelular como la presión auricular.

El efecto del péptido natriurético auricular sobre la capacidad excretora es debido casi en su totalidad a un descenso de la reabsorción en varios segmentos tubulares, entre los que se pueden mencionar los túbulos proximal, distal y colector (Fig. 29.5). Además, este péptido tiene un efecto inhibidor sobre el mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular, al favorecer la eliminación de una mayor cantidad de sodio y agua por la orina sin que se produzcan descensos de filtración glomerular. La acción de este péptido sobre el túbulo proximal es indirecta y está mediada tanto por el aumento de presión hidrostática intersticial como por el descenso de los niveles endógenos de Ang II, ya que el péptido natriurético auricular reduce la secreción de renina. El efecto sobre el túbulo distal también es indirecto y está mediado por la inhibición de la secreción de aldosterona (Fig. 29.5). Finalmente, la natriuresis inducida por el péptido auricular está favorecida por una vasodilatación medular que parece estar mediada por un aumento de PG. Este incremento de flujo sanguíneo

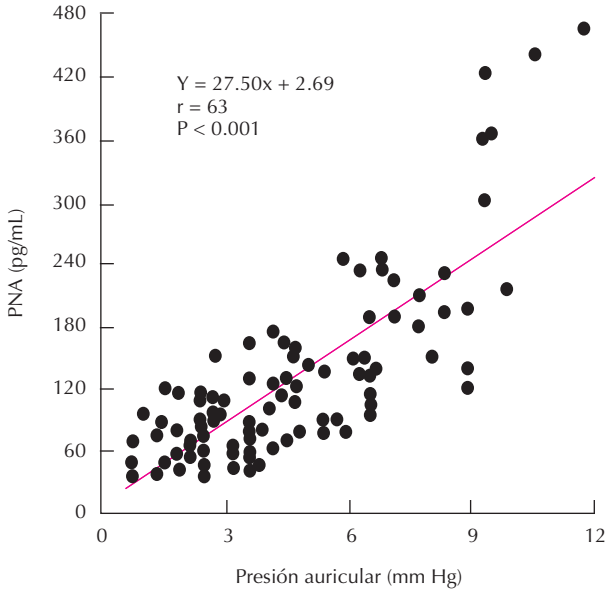


Figura 29.4. Correlación entre los incrementos de presión auricular y la concentración plasmática del péptido natriurético auricular.

medular hace que disminuya el gradiente osmótico corticomedular, y por lo tanto contribuye a que los riñones aumenten su capacidad excretora.

La **urodilatina** es un péptido de 32 aminoácidos de origen renal, cuya secuencia es idéntica a la del péptido natriurético auricular, pero con 4 aminoácidos adicionales. Su síntesis tiene lugar en los segmentos tubulares distales. El efecto de la urodilatina ha sido observado en varios estudios en los que se ha encontrado una correlación positiva entre este péptido y la eliminación de sodio, tanto en condiciones basales como durante aumentos agudos del volu-

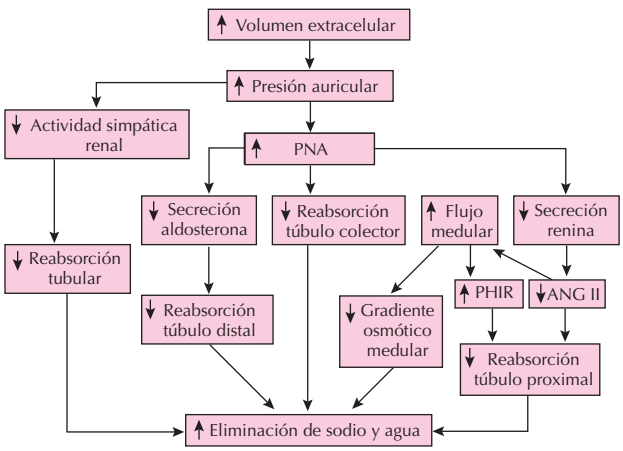


Figura 29.5. Efecto de los cambios del péptido natriurético auricular durante el aumento del volumen extracelular. PHIR: presión hidrostática intersticial.

men extracelular. El efecto natriurético de la urodilatina se debe a su acción sobre los conductos colectores corticales, aunque también es probable que reduzca la reabsorción de sodio en los conductos colectores medulares.

Recientemente se han purificado y caracterizado dos nuevos péptidos que están relacionados estructuralmente con el péptido natriurético auricular. Éstos son el péptido natriurético cerebral y el péptido natriurético tipo C. La síntesis de **péptido natriurético cerebral** tiene lugar principalmente en el ventrículo cardíaco, aunque inicialmente fue aislado en el cerebro. Al igual que el péptido de origen auricular, el péptido natriurético cerebral provoca diuresis, natriuresis y relajación del músculo liso. Los niveles de este péptido están aumentados en situaciones fisiopatológicas como la hipertrofia ventricular y la insuficiencia cardíaca. Esa mayor secreción del péptido cerebral parece ser una respuesta de defensa a la disfunción cardíaca.

El péptido natriurético tipo C ha sido incluido en la familia de los péptidos natriuréticos por su relación estructural con los de origen auricular y cerebral, pero a diferencia de ellos no aumenta la capacidad excretora renal. El péptido natriurético tipo C tiene efectos antimitogénicos y parece desempeñar un papel importante en la regulación del remodelado vascular en situaciones fisiopatológicas.

METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

A partir del ácido araquidónico existente en la membrana celular se sintetiza una gran cantidad de metabolitos. Esta síntesis se realiza a través de varias vías enzimáticas, como son las de la ciclooxigenasa (COX), la lipooxigenasa y la vía del citocromo P-450 (Fig. 29.6). En cuanto a la vía de la COX, existen dos isoformas de esta enzima (COX-1 y COX-2). La COX-1 se expresa de forma constitutiva en las células y los tejidos en los que las PG ejercen distintas funciones fisiológicas, mientras que la COX-2 es considerada como una enzima inducible porque en algunos tejidos sólo se expresa en respuesta a la aparición de estímulos que tienen que ver con la respuesta inflamatoria. Sin embargo, la COX-2 también se expresa de forma constitutiva a nivel renal, donde es responsable de la regulación de las resistencias vasculares durante descensos del volumen extracelular. Los metabolitos derivados de la COX-2 también intervienen en la modulación de la respuesta vasoconstrictora renal a aumentos de vasoconstrictores como noradrenalina y endotelina, y a descensos de NO.

El análisis de la importancia de los metabolitos derivados del ácido araquidónico en la regulación de la función renal es complicado, porque las vías anteriormente mencionadas están muy relacionadas entre sí, de forma que cuando se inhibe una puede producirse una activación compensatoria de las otras. Además, dentro de cada una de ellas se sintetizan numerosos metabolitos con acciones antagónicas sobre la hemodinámica renal y la eliminación de sodio y agua. Por ejemplo, dentro de la vía de la COX se producen metabolitos que provocan vasodilatación y

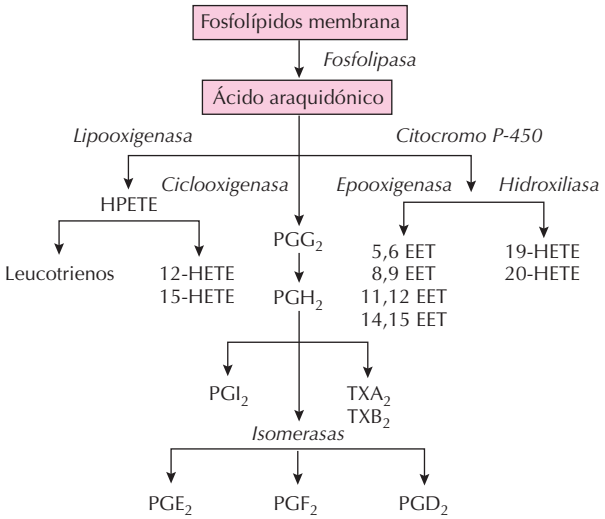


Figura 29.6. Vías de síntesis de los metabolitos del ácido araquidónico.

natriuresis (PGI_2, PGE_2) y otros que provocan vasoconstricción (tromboxanos). La importancia de cada una de estas vías en el control de la función renal depende, por tanto, de la mayor o menor actividad de las enzimas que intervienen en cada una de ellas. La participación de los distintos derivados del ácido araquidónico en el control de la función renal ha sido discutida debido a la existencia de resultados contradictorios. Una de las causas de estas discrepancias es la falta de inhibidores específicos para la mayor parte de las enzimas que intervienen en la producción de estos metabolitos. En este capítulo sólo se mencionan algunas de las acciones renales de las PG que han sido claramente demostradas.

La importancia de los metabolitos formados por la vía de la COX en el control de la función renal depende de los niveles endógenos de otras sustancias vasoactivas, como son la Ang II, la noradrenalina y el NO. Así, se ha demostrado que la inhibición de la COX provoca una vasoconstricción renal importante en aquellas situaciones en las que está estimulada la liberación de vasoconstrictores, como por ejemplo durante descensos de presión de perfusión renal o de ingestión de sodio. Por otra parte, recientemente se ha sugerido que la inhibición de la COX también provoca una mayor vasoconstricción renal en situaciones en las que está disminuida la producción de NO. Entre estas situaciones se podrían mencionar el envejecimiento y la hipertensión sal-sensible. Finalmente, se ha demostrado que tanto la vasodilatación renal inducida por el aumento de la concentración plasmática de aminoácidos, como la provocada por varios vasodilatadores dependientes de endotelio, es debida parcialmente a un aumento de PG.

La vasoconstricción renal producida por la inhibición de la COX parece ser más efectiva sobre la arteriola eferente que sobre la aferente, debido a que provoca un descenso de flujo sanguíneo sin cambios apreciables de la filtración glomerular. El efecto de las PG sobre la reabsor-

ción de sodio es más evidente en situaciones en las que está aumentada la capacidad excretora renal, como por ejemplo durante los incrementos de la presión de perfusión renal. Se ha observado que la inhibición de la COX bloquea la respuesta natriurética y diurética a aumentos de la presión arterial. Este efecto antinatriurético del descenso de las PG se debe a un incremento de reabsorción tubular de sodio en los túbulos colectores y en el asa de Henle, y a un descenso de la presión hidrostática intersticial y del flujo sanguíneo papilar.

SISTEMA CALICREÍNA-CININA

Las cininas son oligopéptidos de acción paracrina, que son rápidamente inactivados por enzimas hidrolíticas denominadas cininasas. Se sintetizan por la acción de las calicreínas sobre sus sustratos, conocidos genéricamente con el nombre de cininógenos, y cuyo origen es principalmente hepático. Las calicreínas son serinproteasas de alta homología en su estructura, que pueden encontrarse en diferentes órganos (calicreínas tisulares) y en plasma (calicreína plasmática). En el riñón existen todos los componentes necesarios para la síntesis de cininas. Así, se ha demostrado la producción de cininógeno en distintas células tubulares, y la expresión de calicreína en células del conducto colector.

La importancia de las cininas en el control de la función renal sólo ha sido claramente demostrada en aquellas situaciones en las que sus niveles endógenos están elevados. Se ha observado que la infusión de bradiquinina tiene efectos vasodilatadores en la corteza y la médula renal, que generalmente no van acompañados de alteraciones significativas en la tasa de filtración glomerular. Por otra parte, se ha demostrado que la administración de antagonistas análogos de la bradiquinina provoca vasoconstricción renal en aquellas situaciones en las que su producción endógena esta elevada. La mayoría de las acciones vasculares de la bradiquinina están mediadas por un tipo de receptores denominado B_2. Estos receptores se localizan principalmente en las células endoteliales, pero también se han encontrado en los túbulos colectores renales, las células intersticiales y las células mesangiales.

La administración de bradiquinina en el riñón tiene importantes efectos diuréticos y natriuréticos, lo cual indica una acción de las cininas sobre la reabsorción tubular. El descenso de reabsorción puede ser el resultado de una acción directa sobre receptores específicos en los segmentos distales de la nefrona, o secundario a un aumento de flujo sanguíneo en médula y papila renal.

ADRENOMEDULINA

La adrenomedulina es un péptido de 52 aminoácidos que se identificó por primera vez en el feocromocitoma humano, y posteriormente se ha demostrado su presencia en médula adrenal, pulmón, corazón y riñón. Sus niveles plasmáticos aumentan en procesos patológicos como la hipertensión, el fallo renal y el fallo cardíaco. Su administración a animales de experimentación tiene efectos vasodilatadores en numerosos lechos vasculares, y provoca diuresis y natriuresis, que están asociadas a sus efectos sobre la hemodinámica renal y la reabsorción tubular.

BIBLIOGRAFÍA

Dibona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rew* 1997; 77:75.

Hall JE. Control of sodium excretion by angiotensin II: intrarenal mechanisms and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1986; 250:R960.

Navar LG *et al*. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rew* 1996; 76: 425.

Romero JC *et al*. Role of nitric oxide on the intrarenal regulation of nephron function and its relevance to hypertension. En: Laragh JH y Brenner BM (eds). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2.ª ed. Raven Press, New York, 1995; 1385.

Salazar FJ *et al*. Effects of changes in ECFV on the release of ANP. *Nefrología* 1987; 7:36.

Salazar FJ, Llinás MT. Role of nitric oxide in the control of sodium excretion. *News in Physiological Sciences* 1996; 11:62.

Sealey JE, Laragh JH. The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and potassium homeostasis. En: Laragh JH y Brenner BM (eds.). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2.ª ed. Raven Press, New York, 1995; 1763.

Capítulo 30

Regulación renal del equilibrio ácido-base

José Miguel López Novoa y Fernando Pérez Barriocanal

- Introducción
- Definición de ácido y base
- Regulación de la concentración de hidrogeniones en el líquido extracelular
- Regulación de la concentración intracelular de hidrogeniones
- Papel del hígado en la regulación del equilibrio ácido-base
- Control renal del equilibrio ácido-base
- Conclusiones
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La regulación de las concentraciones de hidrogeniones en los líquidos corporales es uno de los aspectos más importantes de la homeostasis. La concentración de iones hidrógeno (hidrogeniones) en los líquidos corporales es relativamente baja si se compara con otros iones, como el sodio o el potasio. Sin embargo, la regulación de la concentración de hidrogeniones es mucho más estricta que la de la mayor parte de los iones del organismo. Así, la variación normal en la concentración de hidrogeniones del líquido extracelular es un millón de veces menor que la del ion sodio. La razón de esta gran precisión en la regulación de la concentración de hidrogeniones se debe a que pequeñas variaciones en la misma causan grandes cambios en muchas funciones celulares y, por lo tanto, se altera el funcionamiento de muchos órganos y del conjunto del organismo. La alteración de las funciones celulares se basa en el hecho de que la actividad de las enzimas es dependiente de la concentración de hidrogeniones, como posteriormente se detallará. Dado que la función celular depende de la acción concertada de muchas enzimas, un pequeño cambio en la concentración de hidrogeniones puede inducir aumentos de la velocidad de ciertas reacciones y disminución simultánea de la velocidad de otras, lo que altera profundamente la función celular.

En este capítulo se estudiarán los diversos mecanismos involucrados en la regulación de la concentración de hidrogeniones y los órganos que participan en la misma, prestando especial atención a los mecanismos renales de la regulación de la excreción de hidrogeniones.

DEFINICIÓN DE ÁCIDO Y BASE

Un ácido se define como una sustancia que dona hidrogeniones a otra. La sustancia que acepta el hidrogenión del ácido se llama base conjugada. La fuerza de un ácido se define como su capacidad para donar hidrogeniones al solvente, por ejemplo, el agua en los sistemas biológicos. Un ácido fuerte tiene una gran capacidad para donarle un protón al agua, de forma que la concentración de hidrogeniones es muy alta.

REGULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HIDROGENIONES EN EL LÍQUIDO EXTRACELULAR

La concentración de hidrogeniones en el líquido extracelular se mantiene en valores de alrededor de 4×10^{-8} Eq/L, o 7.35 expresado como pH (-log [H^+]), mientras que en la sangre arterial el pH es de 7.4. Cuando el pH arterial es inferior a 7.4, se dice que hay una situación de *acidosis*, y si es mayor se dice que hay *alcalosis* (véase Capítulo 52). Pequeños cambios en la concentración de hidrogeniones en el líquido extracelular modifican de forma sustancial la velocidad de muchas reacciones químicas catalizadas por enzimas. Por lo tanto, su regulación ha de ser muy fina para poder compensar las cantidades de ácido o álcali que, provenientes de la dieta o del metabolismo tisular, se están añadiendo continuamente a los líquidos del organismo. El intervalo de valores del pH en sangre arterial compatible con la vida es de 6.8 a 8.0, aproximadamente.

Como resultado de los procesos metabólicos oxidativos en el hombre, las células del organismo producen diariamente unos 14 moles de CO_2. El CO_2 es un gas que estructuralmente no contiene hidrogeniones, pero funcionalmente, disuelto en los líquidos, se comporta como un ácido, ya que está en equilibrio con su forma hidratada $CO_2.H_2O$, que a su vez está en equilibrio con el ácido carbónico, que es un ácido débil (el más abundante en el líquido extracelular).

$$CO_2 + H_2O \rightarrow CO_2.H_20 \rightarrow CO_3H_2 \rightarrow CO_3H^- + H^+$$

Por lo tanto, la oxidación celular aporta una gran cantidad de ácido volátil, así denominado porque puede ser eliminado por la respiración. También se produce una cantidad menor de ácidos no volátiles, como el ácido láctico, que se produce en la oxidación incompleta de los hidratos de carbono; ácido acetoacético y ácido beta hidroxibutírico, que se producen en la oxidación de los lípidos, sobre todo en ausencia de insulina; ácido sulfúrico, que se produce en la oxidación de las proteínas y ácido fosfórico, que se produce en la degradación de las fosfoproteínas, los fosfolípidos y el ATP. Se estima que la producción diaria de ácidos no volátiles con una dieta proteica normal (1-2 g/kg de peso corporal) es de 1-1.5 mEq/día/kg de peso, es decir, 70-100 mEq/día. En esta cantidad no se incluye el ácido láctico producido por el organismo, ya que en condiciones normales, prácticamente todo el lactato producido es metabolizado por el hígado y el riñón, de forma que no se requiere excreción del mismo. Hay que tener en cuenta que estos valores se alteran de manera sustancial cuando varían las características de la dieta. Por ejemplo, cuando se consume una dieta hiperproteica, la cantidad de ácido no volátil producido aumenta mucho, en proporción a la cantidad de proteína ingerida. Por el contrario, las dietas vegetarianas aportan muy poco ácido volátil, e incluso, dependiendo de su composición, pueden producir aportes netos de álcali.

Para impedir los cambios bruscos en la concentración de hidrogeniones en los líquidos del organismo existen tres sistemas principales de control:

a) Sistemas amortiguadores (también conocidos como sistemas tamponadores) existentes en la sangre y en los líquidos corporales (véase Capítulo 51).
b) Regulación de la frecuencia e intensidad de la respiración en el centro respiratorio (véase Capítulo 52).
c) Regulación de la excreción de hidrogeniones por el riñón.

REGULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN INTRACELULAR DE HIDROGENIONES

Importancia de la concentración intracelular de hidrogeniones

El compartimiento en el que los cambios en la concentración de hidrogeniones tienen más consecuencias para el funcionamiento del organismo es el intracelular, pues es donde causan efectos muy importantes en el metabolismo y otros procesos celulares. La concentración intracelular de hidrogeniones afecta al grado de ionización de diversos compuestos intracelulares. Actuando específicamente sobre compuestos de pequeño peso molecular, modifica el grado de ionización de diversos metabolitos intermediarios, haciendo que se altere su capacidad de movimiento a través de las membranas celulares. El efecto de la concentración intracelular de hidrogeniones sobre las sustancias de alto peso molecular, especialmente las enzimas, está basado en su efecto de ionización de los residuos de aminoácidos, especialmente los de histidina. Hay que tener en cuenta que cuando se evalúan las alteraciones del equilibrio ácido-base, siempre se miden los cambios en el plasma, es decir, en el compartimiento extracelular, y de ahí se infieren las condiciones del compartimiento intracelular. Tanto el CO_2 como los ácidos no volátiles se producen dentro de las células, y salen de las mismas a favor de gradientes de concentración. El CO_2 puede cruzar las membranas celulares muy fácilmente, y lo puede hacer en las dos direcciones dependiendo del gradiente. Una cosa que hay que tener en cuenta es que, aunque los cambios en el pH arterial ocurren igual en todo el organismo, los cambios en el pH intracelular son característicos de cada órgano. Por ejemplo, en la cetoacidosis diabética, los cetoácidos se producen en las células del hígado, pero no en las del resto del organismo. Sin embargo, la hipocapnia compensadora produce alcalosis intracelular, que afecta a todas las células del organismo, excepto a las del hígado, debido a la producción de cetoácidos. Aunque al menos parcialmente esto puede verse compensado por la entrada de cetoácidos plasmáticos a otras células (p. ej., las musculares), donde son completamente oxidadas, permite ilustrar que desde el punto de vista intracelular el sistema de control del equilibrio ácido-base es un poco más complejo que desde el punto de vista exclusivamente extracelular. El valor de la concentración intracelular de hidrogeniones varía en los distintos tipos celulares, pero se cree que varía de 6.8 a 7.1, unas 0.5 unidades menos que en el compartimiento extracelular. Esto es importante porque permite que la mayor parte de los metabolitos intermediarios de la mayoría de las reacciones fundamentales tengan una carga neta y, por lo tanto, queden atrapados en el interior de las células y no difundan al exterior con la misma facilidad que si no tuvieran carga neta. Los procesos responsables del mantenimiento del pH intracelular son los procesos de amortiguación intracelular y ajuste de la concentración extracelular de CO_2.

Amortiguación intracelular

Los procesos de amortiguación de la concentración intracelular de hidrogeniones están basados en tres fenómenos completamente diferentes: presencia de sistemas amortiguadores, amortiguación metabólica y amortiguación por los orgánulos.

Amortiguadores intracelulares

En el medio intracelular, los amortiguadores más importantes son las proteínas (fundamentalmente los residuos imidazólicos y la histidina) y los fosfatos, ya que son los que tienen un pK más próximo al pH intracelular, y los que tienen concentraciones más elevadas. Hay que tener en cuenta que la amortiguación intracelular es responsable de más del 97% de toda la capacidad amortiguadora del organismo en condiciones normales, aunque puede disminuir en condiciones de acidosis metabólica (alrededor del 60%) o de alcalosis metabólica (30%). El sistema carbónico/bicarbonato también está presente intracelularmente y participa en el control de la acidosis metabólica.

Amortiguación metabólica

La amortiguación metabólica o bioquímica es el fenómeno por el cual los ácidos son metabolizados a sustancias neutras en el interior de las células. Por ejemplo, el metabolismo del lactato (un ácido neto) a glucosa, que es neutra y puede abandonar las células libremente, o a CO_2 y agua, que también pueden salir fácilmente de las células, diminuye de forma efectiva y neta la concentración intracelular de hidrogeniones. El metabolismo del lactato se activa en condiciones de acidosis intracelular, de forma que se compensa dicha acidosis. Por el contrario, en condiciones de hiperventilación (hipercapnia) se produce una alcalosis intracelular. Esto modifica la velocidad de las reacciones enzimáticas, de forma que se produce más lactato, piruvato y otros metabolitos ácidos que permiten controlar el pH intracelular de forma rápida y reversible. La amortiguación metabólica parece ser responsable de aproximadamente la mitad de la cantidad de hidrogeniones eliminados por los sistemas amortiguadores.

Amortiguación por los orgánulos

Este mecanismo está basado en el secuestro o la liberación rápidos de hidrogeniones por parte de los orgánulos intracelulares en dirección contraria a los cambios que se producen en la concentración intracelular de hidrogeniones, de forma que tienden a mantener constante dicha concentración. La contribución total de este mecanismo a la amortiguación intracelular total no se ha podido calcular.

La energía liberada durante la transferencia de electrones en la cadena respiratoria de las mitocondrias se usa para liberar hidrogeniones. La energía se almacena como

un gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial interna. Cuando los hidrogeniones vuelven a entrar a través de la ATPasa de membrana, la energía acumulada se utiliza para transformar ADP en ATP. La mitocondria expulsa un total de seis protones por cada átomo de oxígeno que se reduce para producir agua. Un aumento en la concentración intracelular de hidrogeniones proporciona hidrogeniones adicionales, que pueden entrar en la mitocondria y contribuir a la formación de ATP y, al mismo tiempo, disminuir la concentración intracelular de hidrogeniones.

También los lisosomas pueden contribuir a la amortiguación de los hidrogeniones intracelulares. Las enzimas lisosómicas tienen una actividad máxima a pH ácido. Se ha demostrado que el pH de los lisosomas se modifica en la misma dirección que el pH intracelular, lo que puede interpretarse como un mecanismo que ayuda a amortiguar los cambios en la concentración intracelular de hidrogeniones.

Ajuste de la concentración arterial de CO_2

El CO_2 se produce en grandes cantidades en las células (de 15 a 20 mmol/día). Cruza fácilmente las membranas celulares, por lo que el CO_2 intracelular está en equilibrio con el extracelular. Como anteriormente hemos mencionado, los cambios en la ventilación pulmonar modifican la concentración arterial de CO_2 y, por lo tanto, la concentración intracelular en todo el cuerpo.

Salida de ácidos no volátiles de las células

El metabolismo produce un exceso de ácido. Por este motivo el mantenimiento del pH intracelular depende, además de los mecanismos de amortiguación previamente descritos (rápidos pero de corta duración), de la expulsión de los ácidos de las células. Este proceso está basado en el intercambio acoplado de diversos iones (hidrogenión, bicarbonato, sodio, cloruro) de forma electroneutra, sin que haya cambios en el potencial transmembrana. Este mecanismo lleva consigo la expulsión neta de ácidos y, aunque no es tan rápido como la amortiguación intracelular, su duración es mucho mayor.

PAPEL DEL HÍGADO EN LA REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

El hígado desempeña un papel importante en la regulación del equilibrio ácido base, dado que es un órgano metabólicamente activo que puede ser un importante consumidor o productor de hidrogeniones: produce CO_2 a partir de la oxidación completa de sustratos lipídicos o hidrocarbonados; puede producir o eliminar aniones no volátiles como ácido láctico, cetonas o aminoácidos; metaboliza el ion amonio para producir urea; y sintetiza proteínas plasmáticas como la albúmina. El papel del hígado en la regulación del pH extracelular es frecuentemente olvidado en la mayoría de los textos. Las afecciones más comunes del hígado dan lugar a *alcalosis respiratoria* y, más infrecuentemente, a *alcalosis metabólica*.

Oxidación de sustratos

La oxidación completa de hidratos de carbono y grasas que ocurre en el hígado produce CO_2 pero no ácidos no volátiles. El metabolismo hepático representa aproximadamente un 20% de la producción total de CO_2, el cual difunde fuera de las células hepáticas y da lugar a la producción de ácido carbónico.

Metabolismo de ácidos no volátiles y aminoácidos

El hígado es capaz de metabolizar distintos cationes orgánicos, como lactato proveniente de la glucólisis anaerobia, o cetoácidos producidos por la degradación incompleta de los lípidos, lo que da lugar a la eliminación de hidrogeniones y a la regeneración de bicarbonato extracelular.

Los aminoácidos son iones dipolares a pH fisiológico, ya que tienen tanto grupos amino como grupos carboxilo. Estos grupos participan en la formación de los enlaces peptídicos. Como estos grupos están presentes en todos los aminoácidos, la oxidación de los mismos da lugar a cantidades similares de bicarbonato y amonio: alrededor de 1 mol por día de cada uno. Los aminoácidos tienen también cadenas laterales, y su metabolismo incompleto puede tener efectos sobre el equilibrio ácido-base. Así, del metabolismo de metionina y cisteína se puede producir ácido sulfúrico. La arginina, la lisina y la histidina tienen nitrógeno en sus cadenas laterales, de forma que su metabolismo produce hidrogeniones.

El glutamato y el aspartato tienen ácidos carboxílicos en sus cadenas laterales, por lo que su metabolismo consume hidrogeniones y produce bicarbonato.

El balance de todas estas reacciones es una producción neta de hidrogeniones y aniones ácidos (50 mmol/día). El hígado es el mayor productor neto de ácidos no volátiles.

Metabolismo del amonio

El hígado es el responsable de la transformación del amonio producido en el catabolismo de los grupos amino a urea. Mientras el amonio es muy tóxico para distintas funciones celulares, la urea no tiene ningún efecto tóxico y es la forma de eliminación renal de nitrógeno. La conversión de amonio a urea da lugar a una producción equivalente de hidrogeniones. Por ello la producción hepática de hidrogeniones depende de la ingesta proteica y del metabolismo de los aminoácidos de la dieta.

Síntesis de proteínas plasmáticas

El hígado es el mayor productor de proteínas plasmáticas, ya que sintetiza casi todas las que hay presentes en el plasma, excepto las inmunoglobulinas. La síntesis de albúmina es responsable de la mitad de todas las proteínas sintetizadas en el hígado.

La albúmina juega un papel muy importante en el equilibrio ácido-base porque representa el mayor anión no medible del plasma y actúa como amortiguador extracelular de CO_2 y ácidos no volátiles. La hemoglobina es más importante que la albúmina en la fijación de hidrogeniones libres.

CONTROL RENAL DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

Los riñones son capaces de controlar la concentración de hidrogeniones de los líquidos del organismo mediante el ajuste de la excreción urinaria de los mismos, así como mediante el ajuste de la secreción de bicarbonato. La excreción de más hidrogeniones de los que son producidos reduce su concentración en los líquidos del organismo, mientras que la excreción de menos hidrogeniones que los producidos aumenta dicha concentración. El bicarbonato excretado en la orina proviene del plasma, ya que es filtrado libremente en el proceso de filtración glomerular, en una concentración de aproximadamente 25 mM. Si diariamente se filtran unos 150 L de plasma, eso significa que diariamente se filtran 3.75 moles de bicarbonato, lo que supone una marcada disminución de su concentración plasmática. Sin embargo, en condiciones normales, una buena parte de ese bicarbonato no es excretado por la orina, ya que es devuelto a la sangre por un proceso complejo que más tarde explicaremos. Únicamente en situación de alcalosis aparece una cantidad sustancial de bicarbonato en la orina, lo que ayuda a disminuir su concentración plasmática y, por lo tanto, a disminuir el pH.

El sistema renal de corrección de las alteraciones del equilibrio ácido-base es más lento que el mecanismo respiratorio, y necesita horas o días para poder completar su función. Sin embargo, su eficacia es superior y, aunque de forma más lenta, es capaz de corregir completamente cualquier desviación del pH plasmático.

Secreción tubular de hidrogeniones

Tanto la eliminación urinaria de hidrogeniones como la secreción de bicarbonato están basadas en la capacidad de las células tubulares renales (excepto el segmento delgado del asa de Henle) para secretar hidrogeniones hacia la luz tubular. Hay dos mecanismos capaces de secretar hidrogeniones, el **contratransporte Na^+-H^+** y la **bomba de hidrogeniones dependiente de ATP (H^+-ATPasa).**

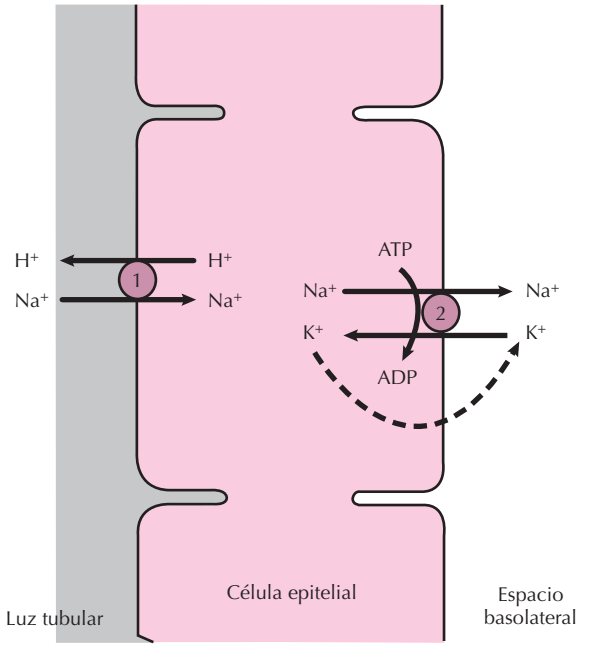


Figura 30.1. Transporte activo secundario de hidrogeniones en la mayor parte del túbulo renal, excepto en el túbulo colector. Los hidrogeniones son secretados desde el citosol a la luz tubular a través del borde en cepillo de las células epiteliales, en contra de un pequeño gradiente de concentración, mediante un cotransportador Na^+-H^+ (1); al mismo tiempo, el sodio entra a la célula a favor de un gradiente eléctrico (el interior de la célula tiene un potencial de -70 mV con respecto al exterior) y químico (la concentración intracelular de Na^+ es mucho menor que la extracelular) generados ambos por la bomba de sodio, o Na^+-K^+,ATPasa presente en la membrana basolateral de las células epiteliales tubulares (2).

Contratransporte Na^+-H^+

El primer mecanismo, el contratransporte Na^+-H^+, que se esquematiza en la Figura 30.1, es un sistema de transporte activo secundario que transporta hidrogeniones hacia la luz tubular, intercambiándolos por iones sodio, que entran de la luz tubular al interior de la célula a favor de un gradiente electroquímico (de concentración y de carga eléctrica). Este gradiente es generado por la presencia en las membranas basolaterales de las células epiteliales de otro transportador, la bomba de sodio, o ATPasa dependiente de sodio y potasio (Na^+,K^+-ATPasa). Este transportador, presente en prácticamente todas las células de nuestro organismo, transporta sodio contra un gradiente electroquímico, desde el interior al exterior de la célula, al mismo tiempo que transporta una menor cantidad de potasio en dirección contraria, utilizando la energía derivada de la hidrólisis del ATP (trifosfato de adenosina). Esto genera un potencial negativo en el interior de la célula con respecto al exterior, y una menor concentración del sodio en el interior de la célula con respecto al exterior. Esto hace que en las células del túbulo proximal y en las del

túbulo distal, donde hay una gran densidad de cotransportadores Na^+-H^+ como proteínas integrales de la membrana apical de los túbulos, el sodio presente en el líquido tubular entre a las células epiteliales tubulares desde la luz tubular a favor de un gradiente de concentración, mientras que un hidrogenión es transportado por la misma proteína en dirección contraria, es decir, desde el líquido intracelular hasta la luz tubular. Esto permite la reabsorción tubular de sodio al mismo tiempo que se secretan grandes cantidades de hidrogeniones, varios equivalentes por día, pero nunca contra un gradiente de hidrogeniones muy grande, por lo que en estos segmentos el pH del líquido tubular no desciende muy por debajo del plasmático.

Bomba de hidrogeniones dependiente de ATP (H^+-ATPasa)

El segundo tipo de transporte, la **bomba de hidrogeniones dependiente de ATP (H^+-ATPasa),** se esquematiza en la Figura 30.2, y tiene lugar fundamentalmente en los túbulos distales finales y en los túbulos colectores corticales. Es un sistema de transporte activo primario mediante el cual el hidrogenión se une a una proteína integral de membrana que lo transporta contra un gradiente eléctrico y de concentración desde el interior al exterior de la célula, utilizando la energía derivada de la hidrólisis de ATP. Desde el punto de vista cuantitativo, este mecanismo es responsable de sólo una pequeña parte de los hidrogeniones secretados por los túbulos renales (< 5%); sin embargo, es capaz de transportar hidrogeniones frente a un enorme gradiente de concentración, pudiendo concentrar los hidrogeniones en la luz tubular hasta 900 veces con respecto al plasma, lo que supone un pH urinario mínimo en el hombre de alrededor de 4.5.

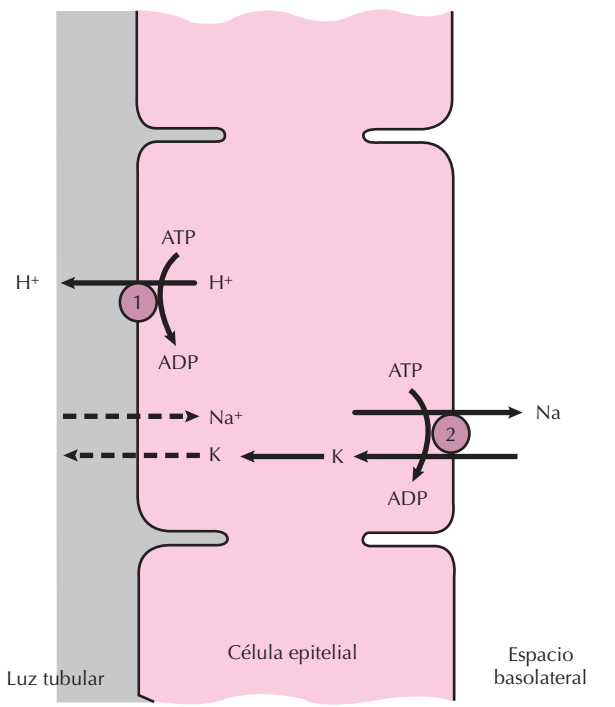


Figura 30.2. Transporte activo primario de hidrogeniones en el túbulo colector. Los hidrogeniones son secretados activamente a la luz tubular contra un gradiente de concentración normalmente muy alto, por un transportador que hidroliza ATP, la bomba de hidrogeniones dependiente de ATP o H^+ATPasa (bomba de protones, 1).

En general, cuanto mayor es la concentración de hidrogeniones en el líquido extracelular, mayor es la secreción de hidrogeniones al líquido tubular. Sin embargo, desde un punto de vista estricto la tasa de secreción de hidrogeniones por parte de las células tubulares depende de su concentración en el líquido intracelular y de la tasa de reabsorción de sodio, que a su vez depende fundamentalmente del volumen de líquido extracelular. La concentración intracelular de hidrogeniones, en la mayor parte de las ocasiones, está estrictamente relacionada con la concentración en el líquido extracelular, pero no siempre es así por dos razones diferentes. La primera razón consiste en que los hidrogeniones y el potasio compiten por concentrarse en el líquido extracelular, y cambios en la concentración intracelular de potasio se asocian a cambios en dirección contraria de la concentración intracelular de hidrogeniones. La segunda razón es que la mayor parte de los hidrogeniones secretados por las células tubulares son generados por la propia célula tubular en un proceso catalizado por la enzima *anhidrasa carbónica* y que es el siguiente (Fig. 30.3):

$$CO_2 + H_2O \rightarrow CO_3H_2 \rightarrow CO_3H^- + H^+$$

El dióxido de carbono procedente del metabolismo celular o del plasma se une al agua para dar ácido carbónico en un proceso reversible y que puede ocurrir espontáneamente, pero que es acelerado por la presencia de la enzima anhidrasa carbónica. El ácido carbónico se disocia en bicarbonato (que difunde a favor de gradiente hacia el líquido extracelular) e hidrogeniones, que son transportados hacia la luz tubular por los mecanismos anteriormente descritos.

En condiciones normales, cuanto mayor es la concentración de CO_2 en el líquido extracelular (menor pH, mayor acidosis), mayor es la concentración en el líquido intracelular, y mayor es, por lo tanto, la velocidad de la reacción que acabamos de describir, mayor la generación de hidrogeniones y mayor su tasa de secreción. En condiciones de alcalosis, y por el mismo razonamiento, disminuiría la secreción de hidrogeniones.

Reabsorción tubular de bicarbonato y generación de acidez titulable

Una vez secretados, los hidrogeniones pueden intervenir en diversas reacciones químicas en la luz tubular, que dependen de la parte del túbulo en que hayan sido

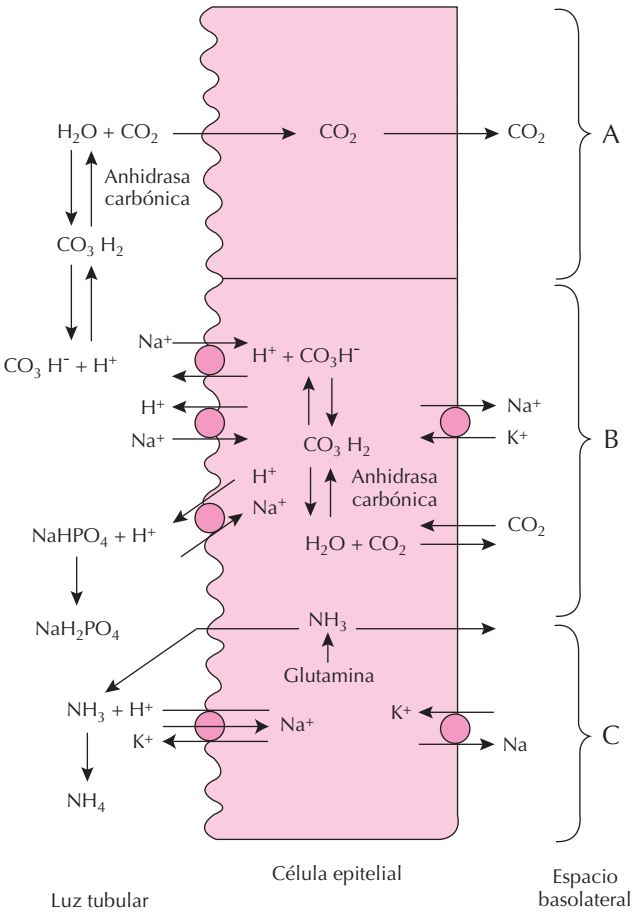


Figura 30.3. Mecanismos de reabsorción tubular de bicarbonato y acidificación urinaria. Los hidrogeniones generados por la hidratación intracelular de CO_2 son secretados a la luz tubular, donde reaccionan con el bicarbonato filtrado, dando como resultado final su desaparición de la luz tubular y su aparición en el plasma (*A*). Una vez agotado el bicarbonato tubular, los hidrogeniones reaccionan con las sales presentes en el líquido tubular (fosfatos, sulfatos), dando lugar a sales mas ácidas, responsables de la acidez de la orina (*B*). Si es necesario excretar más hidrogeniones, éstos se eliminan en forma de iones amonio unidos a amoníaco (sintetizado en las células tubulares) (*C*).

secretados y de la situación de alcalosis o acidosis. En el túbulo proximal, los hidrogeniones secretados se encuentran con una elevada concentración de bicarbonato filtrado en el glomérulo, por lo que se produce una reacción entre ellos que origina ácido carbónico, el cual se disocia en CO_2 y agua (Fig. 30.3*A*). Esta reacción es la misma que acabamos de describir en el interior celular, pero en dirección contraria, y no daría tiempo a que transcurriera de forma espontánea antes de que la orina abandonase los túbulos renales, debido a las grandes cantidades de bicarbonato e hidrogeniones que se aportan al líquido tubular proximal, provenientes de la filtración glomerular y de la secreción proximal, respectivamente. Sin embargo la existencia en la parte exterior del borde en cepillo tubular de la enzima *anhidrasa carbónica* hace que ocurra a gran velocidad y se complete en el interior de los túbulos. El CO_2 formado difunde hacia el interior de las células tubulares renales y es utilizado en la reacción de síntesis de nuevos hidrogeniones.

El resumen funcional de estas reacciones acopladas que ocurren en la célula tubular y en la luz tubular hace que, el bicarbonato filtrado desaparezca del líquido tubular y, por lo tanto, no se pierda en la orina, y que una cantidad similar de bicarbonato producido por las células tubulares sea restituido al plasma, desde donde se había perdido en el proceso de filtración glomerular.

En condiciones normales de pH extracelular, la secreción de iones hidrógeno es ligeramente superior a la cantidad de iones bicarbonato filtrada, por lo que hay un pequeño exceso de iones hidrógeno que se queda dentro de los túbulos. Por ello, más adelante en la luz tubular, cuando ya no hay cantidades sustanciales de bicarbonato, existen dos sistemas que pueden amortiguar este exceso de hidrogeniones: el primero de ellos es el par fosfato monosódico (NaH_2PO_4)/fosfato disódico ($Na_2\ HPO_4$), que proviene de las sales filtradas en el glomérulo y funciona de una forma similar a como funciona en el plasma, con la ventaja de que, debido a su pobre reabsorción y a la reabsorción de agua, los componentes de este sistema amortiguador se concentran en el líquido tubular, por lo que es más eficaz en la orina que en el plasma. Así, al añadirse hidrogeniones a la luz tubular, éstos reaccionan con el $Na_2\ HPO_4$ para dar NaH_2PO_4, que es una sal más ácida (Fig. 30.3*B*) responsable de la acidez neta de la orina (acidez titulable).

Excreción renal de amonio

El otro sistema amortiguador urinario está formado por el par amoníaco (NH_3)/ión amonio (NH_4^+). La importancia de este sistema se basa en el hecho de que los cationes de sales de ácidos fuertes, como cloruros o fosfatos monocatiónicos, no pueden intercambiarse con hidrogeniones, debido a que esto exigiría una concentración de hidrogeniones en la luz tubular superior a la que es capaz de conseguir la H^+ATPasa. Además, este nivel de pH dañaría la estructura celular de los túbulos renales. Sin embargo, el riñón dispone de otra manera de eliminar hidrogeniones sin disminuir mucho más el pH tubular y conservando bases fijas. Para ello las células epiteliales tubulares sintetizan constantemente amoníaco mediante desaminación oxidativa de la glutamina y el glutamato (Fig. 30.3*C*). El amoníaco sintetizado difunde hacia la luz tubular, donde reacciona con los hidrogeniones secretados para formar ion amonio, que al tener muy baja capacidad de disociación de hidrogeniones hace que no disminuya el pH del líquido tubular a menos de 4.5, valor por debajo del cual el gradiente se hace mayor al que puede vencer la bomba de hidrogeniones. Esto permite que, al no aumentar la concentración de hidrogeniones en el líquido tubular, puedan seguir secretándose éstos hacia la luz tubular. Otro factor importante es que la cantidad de amoníaco sinteti-

zada por el riñón aumenta en respuesta a la acidosis, por lo que aumenta también la capacidad renal para excretar en la orina hidrogeniones sin disminuir el pH urinario.

Esta excreción urinaria de amoníaco tiene poca importancia desde el punto de vista de la eliminación de nitrógeno, que en su mayor parte es eliminado en forma de urea, pero tiene gran importancia desde el punto de vista del mantenimiento del equilibrio ácido-base. En condiciones normales, la excreción de hidrogeniones como sales de amonio es de un orden similar a la excretada como acidez titulable. Sin embargo, en condiciones de acidosis crónica, la excreción de amoníaco puede aumentar de 5 a 10 veces, superando entonces en mucho a la capacidad de excreción de hidrogeniones como acidez titulable. Este aumento de la excreción de amonio en respuesta a la acidosis puede atribuirse a dos factores: 1) cuanto mayor es la concentración de hidrogeniones en la orina, mayor es la capacidad de atrapamiento del amoníaco y su transformación en ion amonio en la luz tubular, y mayor, por lo tanto, su eliminación urinaria; 2) la cantidad de amoníaco sintetizada por el riñón aumenta en respuesta a la acidosis, con lo cual aumenta también la capacidad renal para excretar en la orina hidrogeniones sin disminuir el pH urinario. Los mecanismos por los que ocurren estos hechos los expondremos a continuación.

Hay dos hechos que demuestran que el amoníaco se produce en el propio riñón. El primero es que la concentración plasmática de amoníaco es muy baja, por lo que las cantidades aportadas por el filtrado glomerular son prácticamente despreciables con respecto a la cantidad excretada por la orina. El segundo hecho es que la cantidad de amoníaco que penetra por la arteria renal es menor que la cantidad que sale por la orina y menor que la que sale del riñón por la vena renal.

Más de la mitad del amoníaco excretado por la orina proviene de la desaminación del nitrógeno amídico de la glutamina del plasma. Del 16 al 25% procede del nitrógeno amínico de la glutamina, del 3 al 4% de la glicocola, y alrededor de un 1.5% del ácido glutámico. En condiciones de acidosis, en las que la producción de amoníaco está marcadamente aumentada, prácticamente sólo aumenta la cantidad de amoníaco que proviene de la glutamina, que puede llegar a ser un 90% del amoníaco urinario total.

La vía predominante de amoniogénesis renal corresponde al sistema enzimático glutaminasa I, cuya enzima más importante es la glutaminasa dependiente de fosfato, presente en la membrana interna de la matriz mitocondrial. Esta enzima es la responsable de la desamidación de la glutamina.

$$\text{Glutamina} + \text{ADP} + PO_4 + H_2O \rightarrow \text{glutamato} + \text{ATP} + NH_3$$

En situación de acidosis esta enzima se activa considerablemente. El glutamato es catabolizado en una reacción catalizada por la glutamato deshidrogenasa del interior mitocondrial, dando lugar a α-cetoglutarato:

$$\text{glutamato} + \text{NAD} \rightarrow \alpha\text{-cetoglutarato} + \text{NADH} + NH_3 + H^+$$

Esta enzima también se activa en acidosis. El α-cetoglutarato resultante no se acumula en las células porque podría inhibir la degradación del glutamato. El α-cetoglutarato se utiliza en vías gluconeogénicas, por lo que la síntesis de amoníaco está ligada en el riñón con la síntesis "de novo" de la glucosa.

El amoníaco formado en el interior de las células tubulares, como hemos descrito, se encuentra en equilibrio con el ion amonio.

$$NH_3 + H^+ \longleftrightarrow NH_4^+$$

El NH_3 es un gas que atraviesa fácilmente las membranas celulares, equilibrándose rápidamente la presión parcial de amoníaco de la célula tubular, del líquido intersticial, de la sangre y del líquido tubular. En la luz tubular, especialmente en el túbulo colector, el pH es mucho más bajo que en los otros compartimientos, de forma que habrá una mayor proporción de ion amonio, y menor de amoníaco. Esto llevará a la difusión de más amoníaco desde el interior de las células tubulares a la luz hasta crearse un nuevo equilibrio. El ion amonio, que es hidrosoluble, pasa sólo con dificultad las membranas celulares, por lo que queda "atrapado" en el interior de los túbulos renales. Esto explica el hecho anteriormente mencionado de que cuanto más ácido sea el líquido tubular, más amonio se formará en él y, por lo tanto, mayor sería la eliminación urinaria de amonio.

La mayor parte (60-70%) del amoníaco es secretado en el túbulo proximal. Una parte de este amoníaco puede alcanzar el túbulo colector sin pasar por el túbulo distal, ya que en la rama descendente del asa de Henle hay una progresiva alcalinización del líquido tubular. Esto se debe al aumento de concentración de bicarbonato, que tiende a transformar el ion amonio en amoníaco, que difunde directamente desde el asa de Henle hacia los túbulos colectores, donde vuelve a transformarse en NH_4^+ debido a la gran acidez del líquido tubular en este segmento. Además del amoníaco proveniente de los túbulos proximales, estos segmentos distales también pueden sintetizar amoníaco.

Por todo lo visto anteriormente, los factores más importantes que regulan la eliminación urinaria de amoníaco y, por lo tanto, la capacidad de eliminación renal de hidrogeniones son el pH de la orina, el flujo urinario y el aumento de la producción renal de amoníaco en la acidosis. Esto último se explica, a su vez, por varios mecanismos:

a) Un aumento de la entrada de glutamina a las células tubulares en situación de acidosis.
b) Un aumento de actividad de la glutaminasa dependiente del fosfato mitocondrial
c) Un aumento de la actividad glutamato deshidrogenasa mitocondrial

La excreción neta de ácido (70 mEq/día en condiciones normales) puede calcularse mediante la siguiente fórmula: Excreción urinaria de acidez titulable (25 mEq/día)

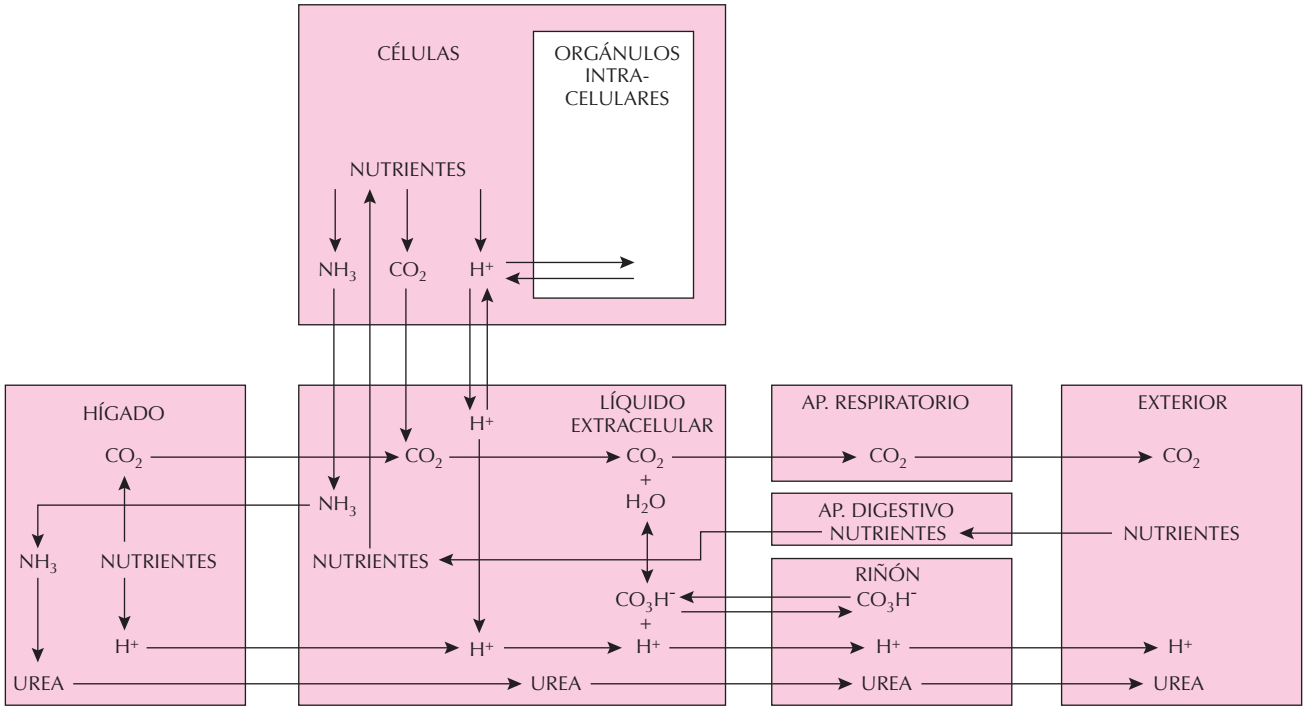


Figura 30.4. Esquema genérico que resume los flujos de hidrogeniones en el organismo.

+ excreción urinaria de amonio (45 mEq/día) - excreción urinaria de bicarbonato (0 mEq/L). En condiciones de acidosis aumenta la excreción de hidrogeniones fundamentalmente a costa de un aumento de la excreción de amonio (5-10 veces), mientras que en condiciones de alcalosis aumenta la excreción de bicarbonato y disminuye la de amonio y la acidez titulable, por lo que la excreción total de hidrogeniones disminuye notablemente.

CONCLUSIONES

En este capítulo hemos estudiado la importancia del control de la concentración de hidrogeniones en los líquidos del organismo y los mecanismos involucrados en dicho control. Hay que destacar la complejidad del sistema de control, que ocurre tanto en el líquido intracelular de todos los órganos como en el líquido extracelular, y en el que desempeñan papeles principales los pulmones, el hígado y el riñón, como se esquematiza en la Figura 30.4. El mecanismo principal involucrado en la homeostasis de los hidrogeniones es el amortiguamiento de los mismos por los sistemas amortiguadores intracelulares y extracelulares, la regulación de la eliminación de CO_2 por parte del aparato respiratorio y la regulación de la eliminación de hidrogeniones por parte del riñón.

BIBLIOGRAFÍA

Castro Del Pozo S. Fisiopatología del equilibrio ácido-base. En: *Manual de Patología General*, 5ª ed. Barcelona, Masson-Salvat, 1993; 457-462.

Koeppen BM, Stanton BA. Función del riñón en el equilibrio ácido- básico. *Fisiología*. Madrid, Harcourt, 2000; 469-478.

López-Novoa JM. Alteraciones del equilibrio ácido-base. En: Esteller A, Cordero M. *Fundamentos de Fisiopatología*. McGrawHill, Madrid, 1998; 387-402.

López-Novoa JM, Pérez Barriocanal F. Mecanismos de acidificación de la orina. En: Tresquerres JAF (ed.). *Fisiología Humana*, 2ª ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana, 1999; 431-438.

Tejedor A. Trastornos del equilibrio ácido-base. En: Hernando L. *Nefrología Cínica*, 2ª ed. Panamericana, Madrid, 2003; 66-90.

Capítulo 31

Fisiología de la micción

Julio E. Marco-Franco

- Introducción
- Recuerdo anatómico
- Fisiología del llenado y el vaciado
- Regulación nerviosa de la micción
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Los riñones producen orina permanentemente, que se vacía en la vejiga a través de los meatos urinarios, mediante un goteo denominado eyaculación de la orina (no confundir con la eyaculación seminal). En la vejiga, la orina se va almacenando hasta que en un determinado momento se produce su vaciado (micción). La vejiga y la uretra forman una unidad funcional en perfecta coordinación. Un doble sistema muscular regula la salida de la orina al exterior a través de la uretra. En primer lugar, el cuello vesical o esfínter interno, de fibra muscular lisa, y en segundo lugar, el esfínter externo, de musculatura estriada (Fig. 31.1).

A medida que la vejiga se aproxima a su máxima capacidad de llenado (repleción), se genera un progresivo y finalmente imperioso deseo miccional.

Alrededor de los 4 años de edad se produce el aprendizaje del circuito miccional y la micción se controla voluntariamente, pudiendo iniciarse o interrumpirse a voluntad y manteniendo la continencia durante el sueño.

RECUERDO ANATÓMICO

La **vejiga** es un órgano de naturaleza muscular cuya doble función es la de almacenamiento y vaciado de la orina. Cuando la vejiga está vacía se sitúa detrás del pubis y es un órgano pélvico (pelvis anterior). Cuando la vejiga está lleva se eleva por encima de la sínfisis del pubis y puede palparse como un balón (globo vesical). El interior de la vejiga está revestido por un epitelio de transición de varias capas (urotelio). Los haces musculares lisos del detrusor no forman láminas, sino que se entrecruzan en forma de malla. Entre el urotelio y el músculo detrusor se encuentra la capa submucosa.

Los **uréteres** transportan la orina desde la pelvis renal hasta la vejiga. Se inician a la altura del polo inferior renal y descienden por delante del músculo psoas unos 30 cm, en un trayecto retroperitoneal, para acabar en la vejiga, en la que entran por su parte posteroinferior atravesando diagonalmente la gruesa pared en dirección anteromedial. Los meatos urinarios y la uretra delimitan una zona triangular llamada trígono vesical.

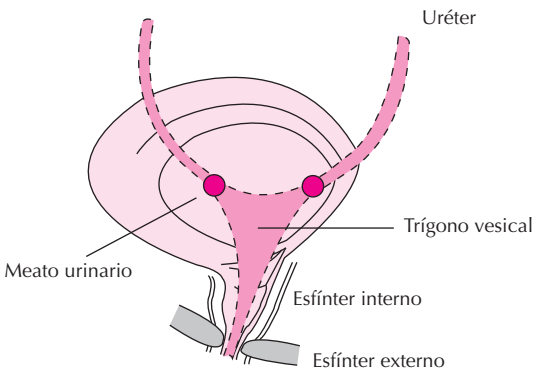


Figura 31.1. Durante la fase de llenado, la vejiga se comporta como un órgano no muscular que simplemente mantiene una cierta tensión pasiva (tono). El cuello vesical y el esfínter externo están activados (cerrados) y evitan que la orina salga al exterior (continencia urinaria). La vejiga tiene una capacidad de 350 a 500 mL.

La histología del tracto urinario inferior es bastante uniforme y comprende una túnica externa colágena, una túnica muscular y una mucosa interna. Los uréteres son estructuras tubulares huecas provistas de un revestimiento mucoso. Esta mucosa tiene pliegues longitudinales que le dan al corte un aspecto estrellado. En ausencia de orina, la luz es prácticamente inexistente. La mucosa del uréter se continúa con la de la vejiga formando un repliegue de mucosa. Esta valva y el trayecto diagonal intramuscular del uréter, que se ocluye con la contracción vesical, previene en condiciones normales el reflujo vesicoureteral.

La túnica muscular del uréter tiene dos capas, la interna de fibras longitudinales y la externa de fibras circulares y oblicuas. La capa muscular interna está fuertemente adherida a la mucosa en la región del trígono, formando el músculo trigonal. Algunas de estas fibras musculares se entrelazan con las del lado opuesto (barra interureteral). Otras fibras discurren por los lados del trígono en dirección a la uretra formando los haces musculares de Bell.

La túnica exterior, de tejido conectivo laxo, se adhiere al peritoneo parietal posterior.

El trígono y el resto del suelo (anterolateral) de la vejiga, limitado por los meatos ureterales y la uretra (que procede del conducto de Wolf), constituyen el cuello vesical (véase Fig. 31.1). En el cuello vesical, las fibras musculares son fundamentalmente circulares y se continúan con la musculatura de la uretra. De esta forma el cuello vesical puede facilitar la canalización de la orina hacia el exterior al adoptar forma de embudo durante la micción o la continencia cuando se cierra. Actúa por tanto como un esfínter interno, aun siendo de musculatura lisa.

La **uretra** es un tubo elástico de naturaleza muscular. En el hombre, la primera parte de la uretra es fija y en ella se distinguen dos porciones: prostática y membranosa. La segunda parte de la uretra es móvil y discurre por el interior del cuerpo esponjoso del pene, y se divide a su vez en uretra bulbar y peneana. En la mujer la una longitud es considerablemente menor, y tras el cuello vesical sigue un corto trayecto paralelo a la vagina para salir al periné.

La pared de la uretra está formada por tres túnicas, una mucosa formada por epitelio transicional similar al de la vejiga, una submucosa formada por tejido conectivo rico en fibras elásticas y una muscular de dos capas.

Rodeando el tercio medio de la uretra e insertándose en el tejido conectivo y en la capa muscular circular se sitúa el esfínter externo, cuya contracción cierra la luz uretral por completo.

Los riñones y los uréteres son de origen mesodérmico. Las estructuras de vías bajas proceden del endodermo.

FISIOLOGÍA DEL LLENADO Y EL VACIADO

Durante la fase de continencia la orina se va acumulando en la vejiga. Esto es posible porque el músculo detrusor mantiene la actitud pasiva de acomodarse a la distensión progresiva manteniendo simplemente un cierto tono muscular que no genera fatiga muscular. Este tono muscular es una propiedad del músculo, y no depende de su inervación. Probablemente este comportamiento es debido a fenómenos metabólicos intramusculares. El músculo liso contiene filamentos de miosina y actina, que unidos a las células forman una arquitectura de sostén. El 70% del detrusor lo constituyen fibras musculares, y el 30% restante fibras colágenas que actúan como elementos viscosos retrasando la deformación al ser sometidas a tensión. Si no hay contracción de la pared abdominal, durante la fase de llenado la presión dentro de la vejiga permanece relativamente constante y en valores próximos a unos 10 cm de agua. El esfínter estriado es capaz de alcanzar una presión de 100 cm de agua o más y, por tanto, la orina no sale.

Durante la fase de llenado (continencia) predomina la acción simpática y la inhibición parasimpática. Hay estimulación de los receptores betaadrenérgicos del cuerpo vesical y de los alfaadrenérgicos del cuello. El detrusor está relajado, los uréteres abiertos, el cuello vesical (esfínter interno) cerrado y la uretra cerrada.

La acción voluntaria de iniciar la micción pone en marcha también el predominio parasimpático. Primero por inhibición simpática alfaadrenérgica se contrae el trígono y se cierran los meatos urinarios, evitando el reflujo de la orina hacia el uréter (reflujo vesicoureteral), al tiempo que permite la apertura del cuello y la adopción de la forma de embudo. La actividad parasimpática sobre el cuerpo vesical origina entonces la contracción del músculo detrusor. Unos segundos antes de la contracción se produce una relajación voluntaria de la musculatura pélvica y del esfínter externo de la uretra, lo que origina una caída de la presión uretral que permite la evacuación. Cuando se contrae el detrusor se adquieren presiones de vaciamiento de unos 50-70 cm de agua, por lo que la acción combinada origina un vaciamiento vesical completo (ausencia de residuo posmiccional). Si el cierre vesical no es efectivo se produce incontinencia urinaria (pérdida involuntaria de la orina). La continencia es el resultado de un proceso complejo en el que intervienen distintas estructuras y mecanismos nerviosos.

El movimiento de la orina por la pelvis y el uréter se produce fundamentalmente por ondas peristálticas, que siguen un patrón constante con contracciones cada 15 segundos aproximadamente. Aunque se ha discutido ampliamente el origen neurógeno o miógeno de este peristaltismo, el hecho de que funcione en el uréter desnervado (como por ejemplo en el paciente trasplantado), en el uréter invertido y también *in vitro*, hace pensar en un origen fundamentalmente muscular. Existen células que actúan como marcapasos incrementando su actividad eléctrica derivada de cambios del potencial transmembrana originados por alteraciones de la permeabilidad iónica del Na^+, el K^+ y el Ca^{++}. El propio "bolo" urinario es también un factor que contribuye a la dinámica ureteral.

REGULACIÓN NERVIOSA DE LA MICCIÓN

Vía aferente

Existen *receptores propioceptivos* de tensión del detrusor y contracción en la pared vesical que se sitúan en las fibras colágenas y son más abundantes en el trígono. La sensibilidad propioceptiva del cuello vesical es transmitida por los *nervios hipogástricos* hacia la médula dorsolumbar (D10-L1) (Fig. 31.2).

También existen receptores propioceptivos en la uretra posterior y en los músculos esqueléticos del suelo pélvico. La sensibilidad propioceptiva de los músculos esqueléticos del suelo pélvico es conducida a través de los *nervios pudendos* hacia la médula sacra (S2-S4).

En el epitelio (urotelio) y en la submucosa de la vejiga y uretra hay también *receptores exteroceptivos* (táctiles, dolorosos y térmicos). Estos receptores y el resto de los propioceptivos conducen su sensibilidad a través de los *nervios pélvicos*.

Vía eferente

El circuito simpático asegura que el cuello vesical esté cerrado a medida que se va llenando la vejiga.

Las eferencias *parasimpáticas* (flecha doble) (Fig. 31.3) salen de la médula por las raíces anteriores y a través de los nervios pélvicos se dirigen al plexo hipogástrico, que atraviesan dejando algunas colaterales, y terminan en los ganglios pélvicos inervando el detrusor. El buen funcionamiento parasimpático asegura la adecuada contracción del músculo y en consecuencia el vaciamiento vesical.

Los uréteres tienen un profuso sistema de inervación de origen abdominal y pélvico, y se forman pequeños plexos en su pared. Existe inervación simpática (D10-L2) eferente y aferente, y parasimpática (S2-S4) de los plexos hipogástricos (superior e inferior) y del nervio hipogástrico, así como de ramas del nervio pélvico. La inervación parasimpática podría contribuir al peristaltismo. Aprovechando las fibras vegetativas centrípetas hay fibras nociceptivas altamente sensibles a la distensión.

Neuroefectores

En el detrusor existen neuroefectores simpáticos (alfaadrenérgicos y betaadrenérgicos) y parasimpáticos (colinérgicos de tipo muscarínico) distribuidos por todo el músculo a excepción del trígono donde prácticamente sólo existen efectores alfaadrenérgicos (Tabla 31.1).

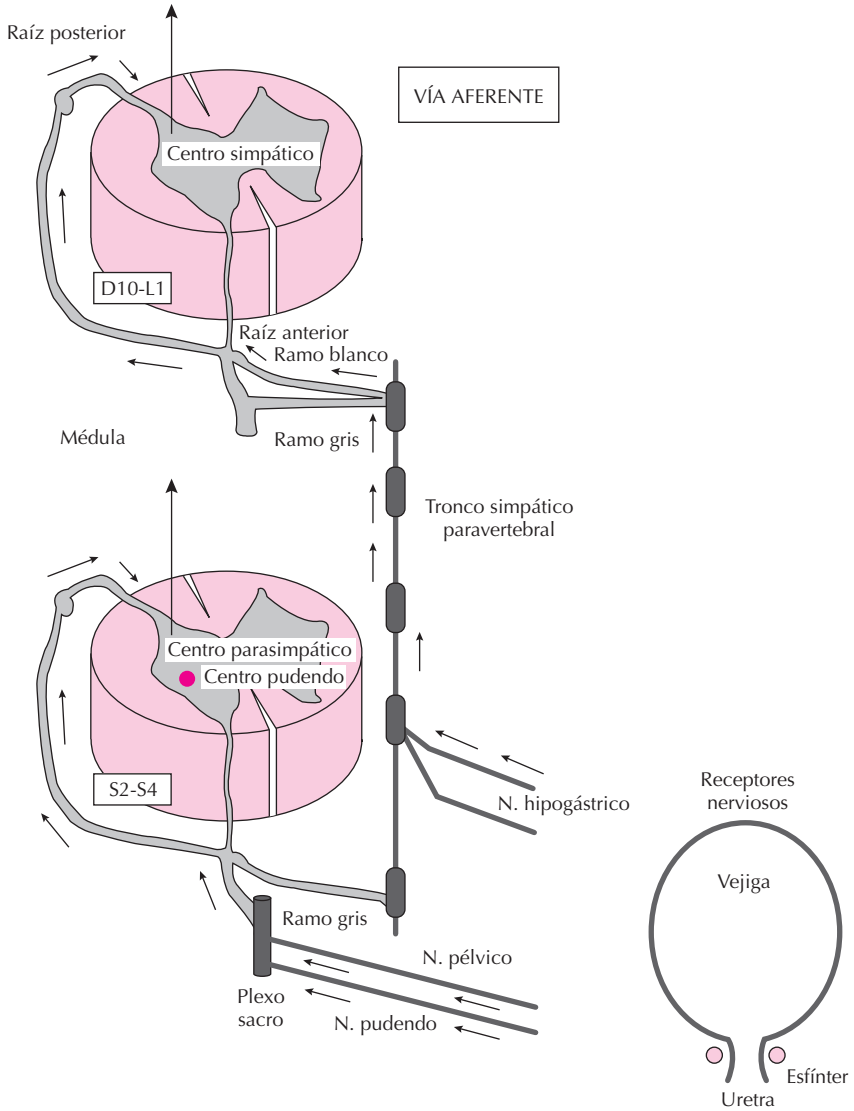


Figura 31.2. El centro *simpático* (asta intermediolateral D10-L1) de la médula espinal recibe las aferencias sensitivas que proceden de los nervios hipogástricos a través del tronco simpático, los ramos blancos y las raíces posteriores. El *centro parasimpático* (astas intermediolaterales de S2-S4) de la médula espinal recibe las aferencias sensitivas procedentes de los nervios pélvicos y pudendos del mismo lado y del contrario. El *centro motor pudendo* del asta anterior (S3-S4) recibe aferencias pudendas y pélvicas. Existen además numerosas conexiones recíprocas y bilaterales.

Esquemas basados en el Atlas Ciba de Frank Netter. Editorial Salvat 1978

Tabla 31.1 Acción de los neuroefectores implicados en la micción

Lugar	Receptor	Acción
Cuerpo Vesical	Parasimpáticos colinérgicos Simpáticos betaadrenérgicos	Contracción del detrusor Relajación del detrusor
Trígono-Cuello vesical	Simpáticos alfaadrenérgicos	Contracción del trígono y cierre del cuello vesical
Esfínter estriado	Parasimpáticos colinérgicos	Contracción del esfínter externo

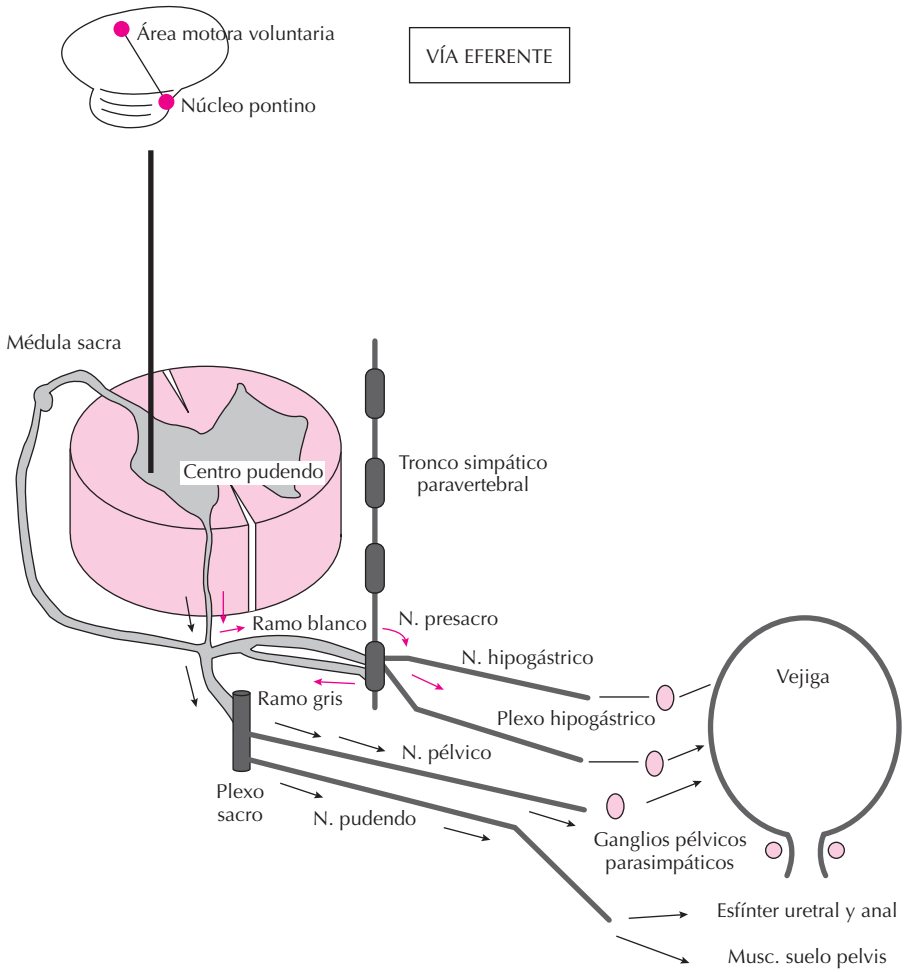


Figura 31.3. Las eferencias *somáticas* (flechas negras) salen del centro pudendo por las raíces anteriores S_3 y S_4 y, a través del nervio pudendo, llegan a los esfínteres estriados de la uretra y del ano y a la musculatura del suelo pélvico. Este circuito es esencial en el control de la apertura o cierre vesical que resulta de la decisión de iniciar la micción. Las eferencias *simpáticas* (flechas rojas) abandonan la médula por sus raíces anteriores, atraviesan los ganglios paravertebrales sin establecer sinapsis y se incorporan al nervio presacro que se bifurca a la altura de S_1 en los dos nervios hipogástricos. Éstos terminan en el plexo hipogástrico situado a los lados de la vejiga y por delante del recto donde se realiza la sinapsis. Los axones inervan la vejiga (trígono) y la uretra posterior atravesando los ganglios pélvicos parasimpáticos.

Coordinación de la micción

Tanto en la fase de llenado como en la de vaciado, es esencial la coordinación de los tres circuitos: simpático, parasimpático y pudendo (voluntario). El núcleo pontino situado en el tronco del encéfalo asegura la sinergia de los tres núcleos medulares. Se evitan así acciones inadecuadas, como que el detrusor se contraiga con el esfínter cerrado o que el esfínter se abra antes de tiempo y se produzca incontinencia urinaria. Si no se produjese la estimulación del trígono precozmente en el acto miccional, los meatos ureterales no se cerrarían y existiría la posibilidad de reflujo vesicoureteral.

La decisión final del momento y lugar para orinar se origina en la corteza cerebral, pero el núcleo pontino ejerce un papel clave en la acción coordinada del proceso miccional.

(La referencia de Blaivas [véase Bibliografía] es muy ilustrativa al respecto).

BIBLIOGRAFÍA

Blaivas JG. The Neurophisiology of micturition. Clinical Study of 550 patients. *J Urol* 1982; 127:958-963.

Bradley WF. Innervation of the male urinary bladder. *Urol Clin North Am* 1978; 5:279-293.

Burgués Gasión, Ruiz Cerdá, Martínez-Agulló. Anatomía y fisiología de la continencia urinaria. En: Resel Estévez L, Moreno Sierra J. *Atlas de incontinencia urinaria*. Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Coordinador editorial IM&C, 2000.

Colección Ciba de ilustraciones médicas. Tomo VI. Riñones, uréteres y vejiga urinaria. Atlas Ciba de Frank Netter. Versión española, Salvat Editores S.A., 1978.

Parte VI

Fisiología del sistema cardiovascular

CAPÍTULO 32
Generalidades del aparato cardiovascular. La célula cardíaca.
CAPÍTULO 33
Propiedades eléctricas del corazón.
CAPÍTULO 34
Bases fisiológicas del electrocardiograma.
CAPÍTULO 35
Mecánica cardíaca.
CAPÍTULO 36
La función de bomba del corazón: el ciclo cardíaco.
CAPÍTULO 37
Aspectos generales del sistema vascular.
CAPÍTULO 38
Fisiología del endotelio.
CAPÍTULO 39
Fisiología del sistema venoso.
CAPÍTULO 40
Circulación capilar.
CAPÍTULO 41
Regulación del flujo sanguíneo en los tejidos.
CAPÍTULO 42
Regulación de la presión arterial.
CAPÍTULO 43
Circulación coronaria.
CAPÍTULO 44
Circulaciones regionales.

Capítulo 32

Generalidades del aparato cardiovascular. La célula cardíaca

Juan Tamargo y Eva Delpón

- Introducción
- Anatomía macroscópica del corazón
- Circulaciones pulmonar y sistémica
- La célula cardíaca (el miocito)
- Acoplamiento excitación-contracción cardíaca
- Relajación cardíaca
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El aparato circulatorio se compone de tres elementos: una bomba o motor circulatorio (corazón) y unos conductos de transporte (vasos sanguíneos) que comienzan (arterias) y acaban (venas) en el corazón y a través de los cuales se mueve un fluido, la sangre. La función principal del corazón es enviar sangre poco oxigenada a los pulmones y sangre rica en O_2 y nutrientes hacia los distintos tejidos del organismo, de acuerdo con las necesidades cambiantes de éste. En este capítulo revisaremos la anatomía macroscópica, las características ultraestructurales y las bases del acoplamiento excitación-contracción-relajación del músculo cardíaco.

ANATOMÍA MACROSCÓPICA DEL CORAZÓN

El corazón es un órgano muscular hueco, en forma de cono invertido**,** con el vértice dirigido hacia abajo, hacia adelante y hacia la izquierda, y la base hacia arriba, que se extiende entre la segunda costilla y el quinto espacio intercostal. Consta de cuatro cavidades o cámaras (Fig. 32.1), las dos superiores denominadas aurículas y las dos inferiores ventrículos**,** que están separadas por los correspondientes septos, o tabiques interauricular e interventricular, que en condiciones normales impiden que se mezcle la sangre de los dos lados, derecho e izquierdo, del corazón. Entre las aurículas y los ventrículos se forma un surco auriculoventricular, por el que discurren las ramas de las arterias coronarias derecha e izquierda que irrigan el corazón.

Las aurículas son cavidades que presentan una pared delgada y presiones bajas. Su función es almacenar la sangre que procede del territorio venoso sistémico (aurícula derecha) y pulmonar (aurícula izquierda) durante la sístole ventricular. La sangre llega a la aurícula derecha a través de 3 venas: la cava superior (que drena la sangre de la porción supradiafragmática), la cava inferior (drena la sangre infradiafragmática) y el seno coronario (drena la sangre del propio miocardio); la aurícula izquierda recibe la sangre procedente de los pulmones a través de las venas pulmonares. La sangre almacenada en las aurículas pasa de forma pasiva a los ventrículos durante la diástole ventricular una vez que se han abierto las válvulas auriculoventriculares, aunque la contracción auricular contribuye de forma activa en un 15% al llenado ventricular.

Los ventrículos proveen la fuerza necesaria para bombear la sangre a través de la arteria pulmonar (ventrículo derecho) y de la aorta (ventrículo izquierdo), razón por la que sus paredes son mucho más gruesas que las de las aurículas. Dado que la sangre sólo fluye desde las zonas de presión alta a las de presión baja, para poder expulsar la sangre es necesario que la presión generada en los ventrículos supere la presión existente en las arterias. Aunque cada ventrículo bombea la misma cantidad

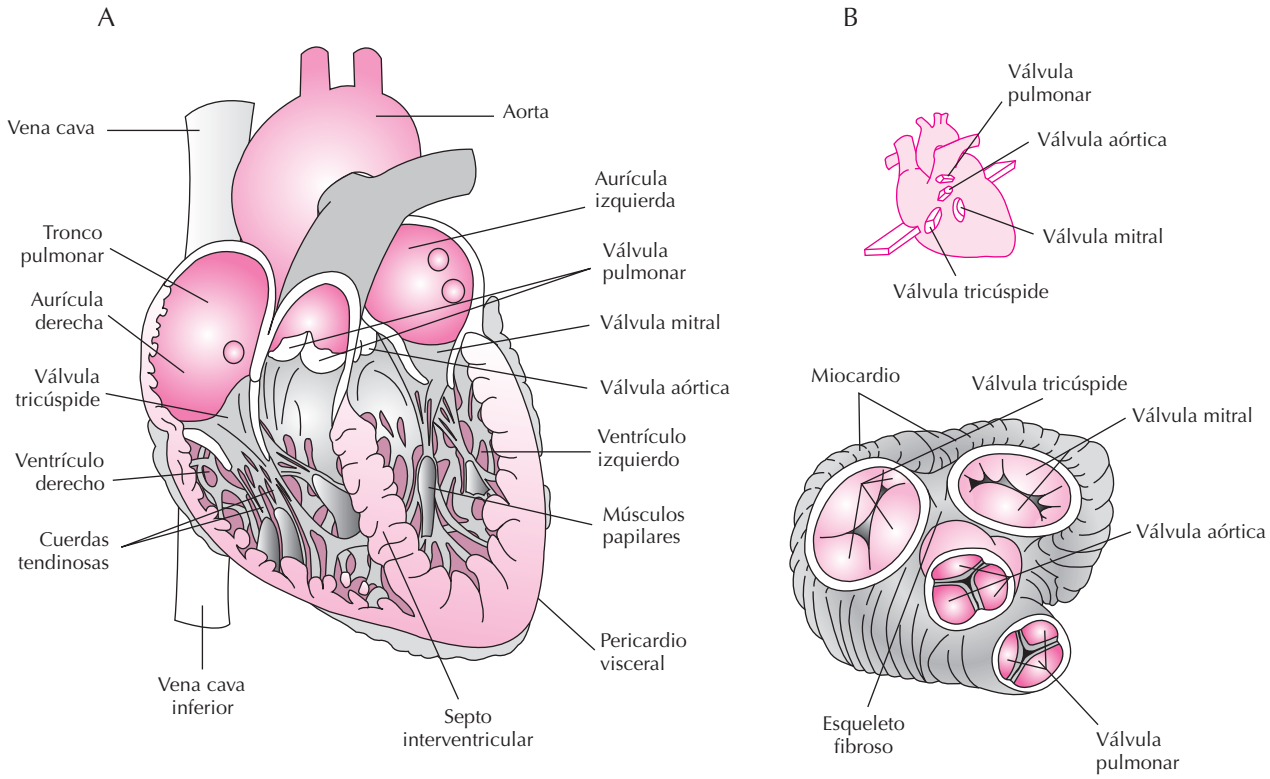


Figura 32.1. *A*) Anatomía macroscópica del corazón. *B*) Localización y estructura de las válvulas auriculoventriculares (mitral y tricúspide) y semilunares (pulmonar y aórtica).

de sangre, la circulación pulmonar es un circuito corto y de baja presión, mientras que la circulación sistémica es un circuito más largo que presenta una presión y una resistencia al flujo sanguíneo unas 5 veces mayor. Ello se traduce en que el trabajo que debe realizar el ventrículo izquierdo es 5-7 veces mayor que el realizado por el derecho, por lo que no resulta sorprendente que la pared muscular del ventrículo izquierdo sea más gruesa (8-12 mm) que la del ventrículo derecho (3-4 mm).

La superficie interna de las válvulas y cámaras cardíacas está recubierta por una capa de endotelio asentada sobre una fina capa de tejido conectivo denominada *endocardio*, que se continúa con el endotelio de las venas y arterias que desembocan o salen del corazón. Además, el corazón está rodeado por una cubierta fibrosa denominada *pericardio*, que impide la distensión excesiva de las cámaras cardíacas. El *pericardio* está formado por dos capas, una externa fibrosa (*pericardio parietal*), que protege y fija el corazón a las estructuras que lo rodean (esternón, diafragma, grandes vasos), y otra interna o *pericardio visceral*. A su vez, el pericardio visceral está formado por una hoja parietal, que recubre la superficie interna del pericardio fibroso y se dobla para continuar sobre la superficie externa (pericardio) del corazón. Entre ambas hojas queda la *cavidad pericárdica*, que contiene 40-50 mL de líquido pericárdico, el cual permite al corazón moverse libremente.

Válvulas cardíacas

Para que los ventrículos puedan llenarse con sangre venosa a presiones bajas (0.6-1.1 kPa o 5-8 mm Hg) y posteriormente incrementar la presión intraventricular durante la sístole hasta valores que superen las presiones existentes en las arterias pulmonares (2-4 kD o 15-30 mm Hg) y en la raíz de la aorta (10.6 kPa u 80 mm Hg), es necesario que existan dos pares de válvulas que ocupen los orificios de entrada (válvulas auriculoventriculares) y de salida (válvulas semilunares) de los ventrículos (Fig. 32.1). Estas válvulas se abren y cierran pasivamente y son unidireccionales, es decir, se abren cuando el gradiente de presión empuja la sangre hacia adelante y se cierran cuando la sangre se mueve en sentido retrógrado.

Las **válvulas auriculoventriculares** (AV) permiten que la sangre fluya de las aurículas a los ventrículos. Están formadas por unas valvas de tejido conectivo flexible recubierto de endocardio, que se encuentran ancladas en los anillos fibrosos valvulares y se unen a los músculos papilares ventriculares que parten de la pared del ventrículo a través de unas prolongaciones fibrosas (cuerdas tendinosas) que se insertan en los márgenes libres y en la cara inferior de las válvulas AV. La válvula AV derecha presenta tres valvas (anterior, media o septal y posterior), por lo que se denomina *tricúspide*, mientras que la situada entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo, que presenta dos valvas (anterior o aórtica y posterior), se denomina *bicúspide* o *mitral*.

La apertura y cierre de las válvulas AV está determinada por las diferencias de presión existentes entre las aurículas y los ventrículos a lo largo del ciclo cardíaco. Durante la diástole ventricular la presión auricular supera a la ventricular, por lo que las válvulas están abiertas, sus valvas caen hacia la cavidad ventricular y permiten el paso de sangre desde las aurículas a los ventrículos. Sin embargo, durante la sístole ventricular la presión ventricular supera la auricular, por lo que las válvulas se cierran y las cuerdas tendinosas de los músculos papilares se ponen en tensión, impidiendo la apertura de las valvas hacia la cavidad auricular y el flujo retrógrado de sangre desde los ventrículos a las aurículas.

Las **válvulas semilunares,** pulmonar o derecha y aórtica o izquierda, presentan 3 valvas, una derecha, una izquierda y una posterior en el caso de la válvula aórtica, y una anterior, una derecha y una izquierda en el caso de la válvula pulmonar. Estas valvas poseen unos bordes algo engrosados, que se adaptan perfectamente entre sí cuando las válvulas están cerradas y, a diferencia de las valvas AV, no se insertan en un anillo fibroso, sino que lo hacen en el borde inferior de tres dilataciones (*senos de Valsalva*) situadas en el origen de la arteria pulmonar y de la aorta. Durante la sístole cardíaca la presión intraventricular supera la existente en las arterias pulmonar y en la aorta, por lo que ambas válvulas semilunares se abren permitiendo el paso rápido de sangre desde los ventrículos hacia las arterias. Por el contrario, durante la diástole, los ventrículos se relajan y la presión intraventricular disminuye por debajo de la de ambas arterias y las válvulas semilunares se cierran, impidiendo el flujo retrógrado de sangre arterial hacia los ventrículos.

Las alteraciones de las válvulas cardíacas dan lugar a cuadros clínicos: a) *estenosis*, en los que las valvas se engruesan y calcifican, lo que disminuye el orificio a través del cual pasa la sangre y obliga a que el corazón tenga que generar más presión en la cámara que está por encima de la válvula estenosada para impulsar la sangre a través de la obstrucción; b) *insuficiencia*, cuando las válvulas no cierran completamente o el orificio valvular se dilata, permitiendo el flujo retrógrado de sangre (regurgitación) a su través.

El corazón como músculo

El miocardio presenta dos tipos de células musculares estriadas: las musculares auriculares y ventriculares que participan en el proceso contráctil y el sistema especializado de conducción. Este último está formado por células musculares que presentan pocos miofilamentos, pero que son capaces de generar espontáneamente potenciales de acción (es decir, presentan actividad automática) y conducen el impulso cardíaco a una gran velocidad (1-4 m/s) a través de los ventrículos, a fin de que éstos se contraigan de forma sincrónica.

Los miocitos cardíacos se disponen en haces musculares, en sentido circular y espiral con respecto a la base

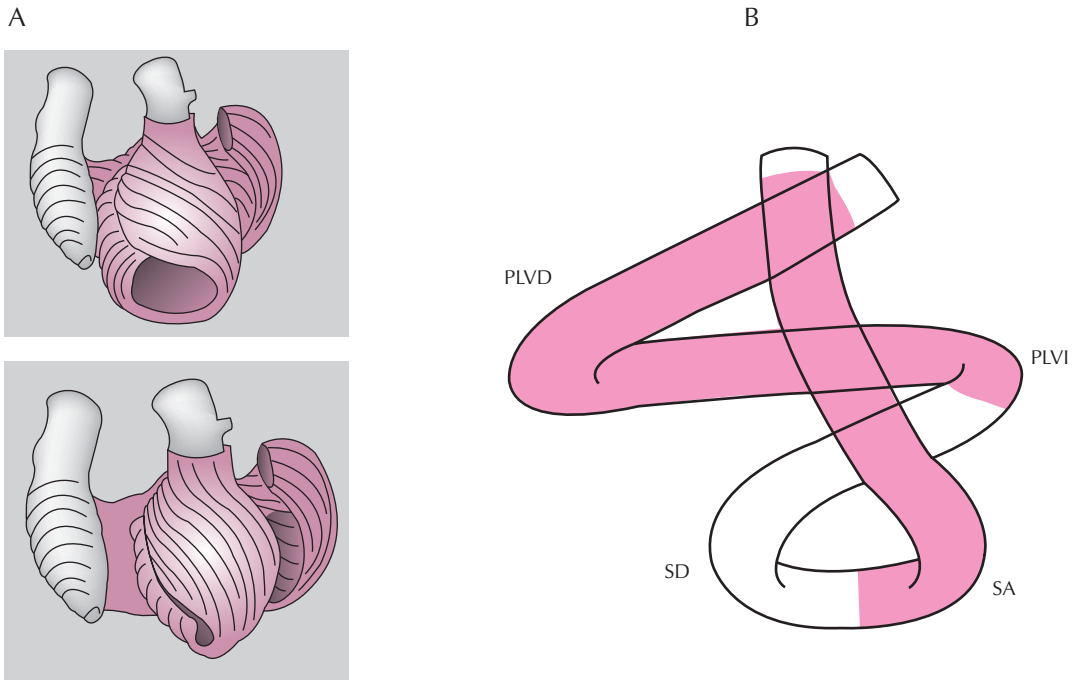


Figura 32.2. *A*) Disposición de la musculatura cardíaca durante la diástole y la sístole cardíacas. *B*) Representación esquemática de la configuración espacial de la banda miocárdica ventricular como un helicoide. PLVD/PLVI: pared libre del ventrículo derecho/izquierdo. SA: segmento ascendente. SD: segmento descendente.

del corazón. Para Torrent Guasp el corazón está formado por una banda muscular que, insertándose en la arteria pulmonar, describe un helicoide con una sola vuelta (lazada basal) que origina el ventrículo derecho y una doble vuelta (lazadas basal y apexiana) que da lugar al ventrículo izquierdo y termina insertándose en la aorta (Fig. 32.2). La contracción de estos helicoides anudados a los grandes troncos arteriales reduce el volumen de los ventrículos, y la fuerza contráctil desarrollada se traduce en la expulsión de sangre allí acumulada hacia las arterias pulmonares y la aorta. Por el contrario, la relajación de los helicoides favorece el estiramiento de la pared ventricular y la relajación cardíaca.

El sistema especializado de conducción incluye (Fig. 32.3): a) el nodo sinoauricular, situado en la aurícula derecha, muy próximo a la desembocadura de la vena cava superior y que en condiciones normales es el marcapaso que determina la frecuencia cardíaca; b) el nodo auriculoventricular (AV), situado en la porción inferior de la aurícula derecha, muy cerca de la inserción de la valva septal tricúspide; c) el fascículo de His, que continúa por la parte inferior del nodo AV y se bifurca en dos ramas que se continúan por las fibras de Purkinje, cuyas ramificaciones subendocárdicas penetran en la pared ventricular. La rama derecha del fascículo de His discurre a lo largo del tabique interventricular, y casi en la punta del ventrículo derecho da lugar a numerosas ramificaciones que se distribuyen por dicha cavidad. Por el contrario, la rama izquierda cruza al lado izquierdo del tabique interventricular y, ya desde su origen, da ramificaciones que se distribuyen por todo el ventrículo izquierdo. Estas diferencias explican por qué con frecuencia un bloqueo de rama derecha es un hallazgo electrocardiográfico poco significativo desde el punto de vista clínico, mientras que un bloqueo de rama izquierda implica una lesión cardíaca más extensa e importante.

Además de la función motora, los miocitos cardíacos sintetizan, almacenan y liberan péptidos natriuréticos auriculares, los distintos componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, óxido nítrico (NO), endotelina-1, adenosina y somatostatina. Todos estos mediadores pueden ejercer sus acciones sobre los miocitos u otras células cardíacas o pasar a la circulación sistémica y ejercer sus acciones en otros tejidos.

Aunque los miocitos cardíacos ocupan el 75% del miocardio, el corazón también contiene: 1) células endoteliales, que tapizan el interior de los vasos sanguíneos y linfáticos coronarios, así como el endocardio, 2) células musculares lisas vasculares de las arterias y venas coronarias que, junto con las células endoteliales, regulan la capacidad vasodilatadora de dichos vasos, 3) fibroblastos, que controlan la síntesis y la degradación de la matriz extracelular, 4) neuronas y fibras posganglionares simpáticas y parasimpáticas, y 5) células sanguíneas (polimorfonucleares y macrófagos) que, además de su función inmunorreactiva, juegan un papel fundamental en el desarrollo de la placa de ateroma.

El espacio entre los miocitos cardíacos está ocupado por la matriz extracelular, formada por proteínas estructu-

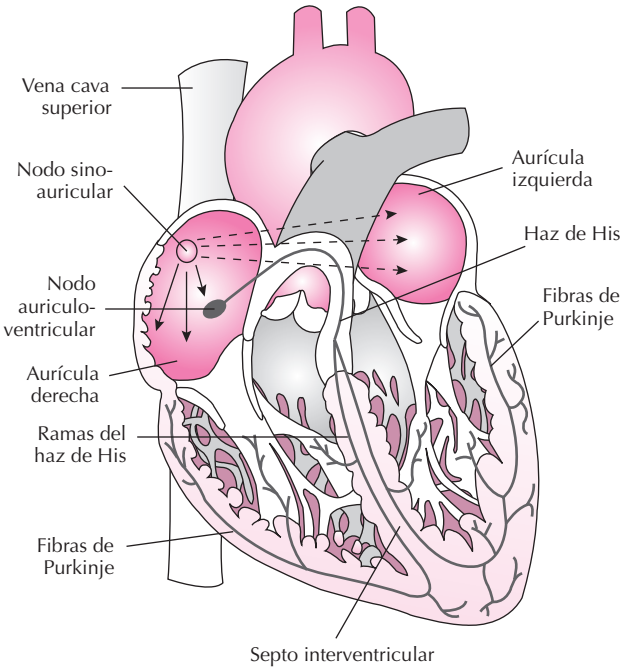


Figura 32.3. Sistema especializado de conducción del impulso cardíaco.

rales, de las que las más importantes son la colágena tipo I y III. Las fibras de colágena forman una red que se organiza en distintos componentes: el endomisio, que rodea a cada miocito y lo une a los vasos adyacentes, el perimisio que rodea a grupos de miocitos y se conecta con el epimisio que discurre a lo largo de la superficie endocárdica y epicárdica. Esta disposición de la matriz extracelular, que se une al esqueleto fibroso, mantiene la arquitectura cardíaca durante el proceso de contracción-relajación y previene el deslizamiento y el sobreestiramiento de los miocitos cardíacos.

El esqueleto fibroso del corazón

Aunque el corazón es fundamentalmente un tejido muscular (miocardio), también presenta tejido conectivo que forma el esqueleto fibroso cardíaco, que separa las aurículas de los ventrículos e impide la conducción de los impulsos cardíacos desde las aurículas a los ventrículos si no es a través del nodo AV, una estructura que forma parte del sistema especializado de conducción. El esqueleto fibroso también forma los anillos fibrosos que proporcionan el anclaje de las válvulas auriculoventriculares y semilunares, así como de las cuerdas tendinosas.

CIRCULACIONES PULMONAR Y SISTÉMICA

La circulación está formada por dos circuitos conectados en serie: la circulación mayor o sistémica y la circulación menor o pulmonar (Fig. 32.4), cuyas bombas son el corazón izquierdo y el corazón derecho, respectivamente. La sangre venosa con un bajo contenido en O_2 y un alto contenido en CO_2 regresa a la aurícula derecha a través de las venas cavas superior e inferior y del seno coronario. Desde aquí pasa al ventrículo derecho, que la bombea a través de la arteria pulmonar hacia el pulmón, donde tiene lugar el intercambio de gases (O_2 y CO_2) entre los capilares y los alvéolos pulmonares. Desde los pulmones la sangre enriquecida en O_2 y con un bajo contenido en CO_2 retorna a la aurícula izquierda a través de las *venas* pulmonares. La contracción del ventrículo izquierdo impulsa la sangre oxigenada hacia la aorta y, posteriormente, a través de las arteriolas y capilares, a todos los tejidos del organismo. A nivel capilar tiene lugar el intercambio de O_2 y nutrientes, que pasan a los tejidos, mientras que éstos ceden a la sangre el CO_2 formado durante la respiración celular. La sangre rica en CO_2 drena a las venas, que des-

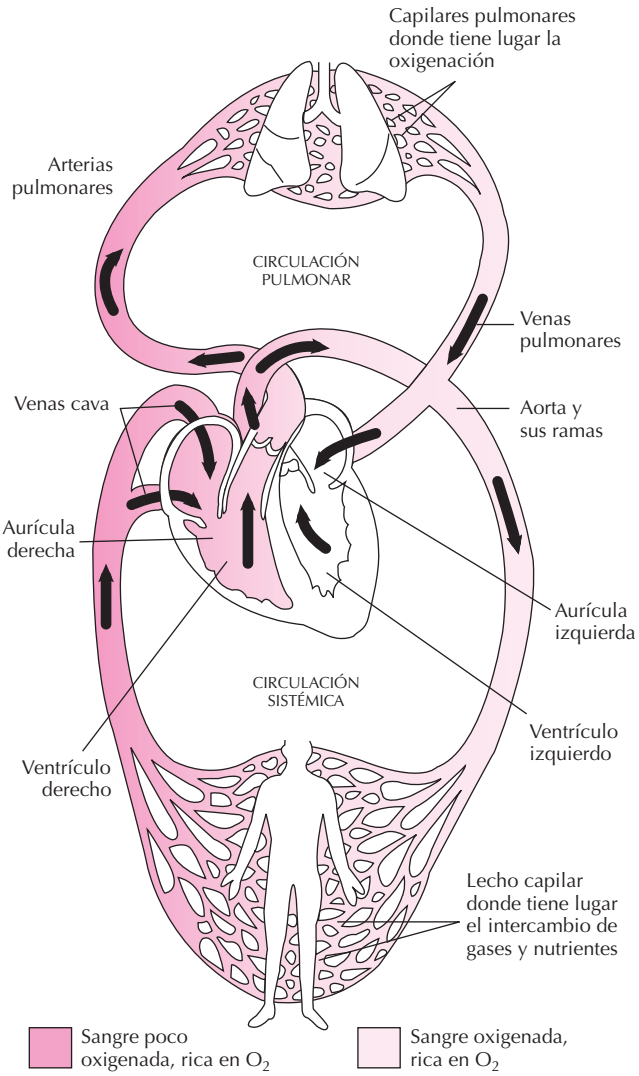


Figura 32.4. Esquema de las circulaciones sistémica y pulmonar.

embocan en la aurícula derecha. El trayecto de la sangre desde el ventrículo derecho, a través de los pulmones, hasta la aurícula izquierda constituye la *circulación pulmonar*, mientras que el comprendido entre el ventrículo izquierdo y la aurícula derecha constituye la *circulación general* o *sistémica*.

El que los corazones derecho e izquierdo trabajen en serie permite que la oxigenación de la sangre se realice con una elevada eficacia, ya que toda ella tiene que pasar obligatoriamente por los pulmones. Por otro lado, el hecho de que el sistema circulatorio sea un circuito cerrado implica que toda la sangre que sale del corazón hacia la circulación sistémica debe volver otra vez al corazón y, por otro lado, que el flujo total de sangre sea el mismo en la circulación sistémica que en la pulmonar.

LA CÉLULA CARDÍACA (EL MIOCITO)

Anatomía microscópica del corazón

El corazón es un órgano formado por células musculares estriadas que, al igual que el músculo esquelético, están formadas por sarcómeros y miofilamentos. Las células musculares auriculares y ventriculares son de pequeño tamaño (10-25 μm de ancho y unos 50-100 μm de longitud), se ramifican y se conectan en serie a través de los discos intercalares que contienen desmosomas y uniones estrechas. Los desmosomas unen el citoesqueleto de una célula a la de la célula adyacente e impiden su separación durante la contracción cardíaca. Las uniones estrechas (*gap junctions*) de muy baja resistencia permiten la libre difusión de iones y facilitan la rápida propagación del impulso cardíaco de una célula a la siguiente. Por tanto, los discos intercalares permiten el acoplamiento eléctrico de las células cardíacas y que el músculo cardíaco se comporte como una unidad funcional única, es decir, como un *sincitio funcional*.

Estructura del músculo cardíaco

En sentido paralelo al eje longitudinal de la célula cardíaca se disponen ordenadamente miles de miofibrillas, que contienen los filamentos contráctiles finos y gruesos, que ocupan el 50% del volumen celular, mientras que las mitocondrias ocupan el 30-40%. Esta riqueza en mitocondrias se explica por la naturaleza aerobia del metabolismo del músculo cardíaco. A intervalos de 1.6-2.5 μm se encuentran las líneas Z que subdividen las miofibrillas y delimitan la unidad funcional de la célula muscular, denominada *sarcómero* (Fig. 32.5).

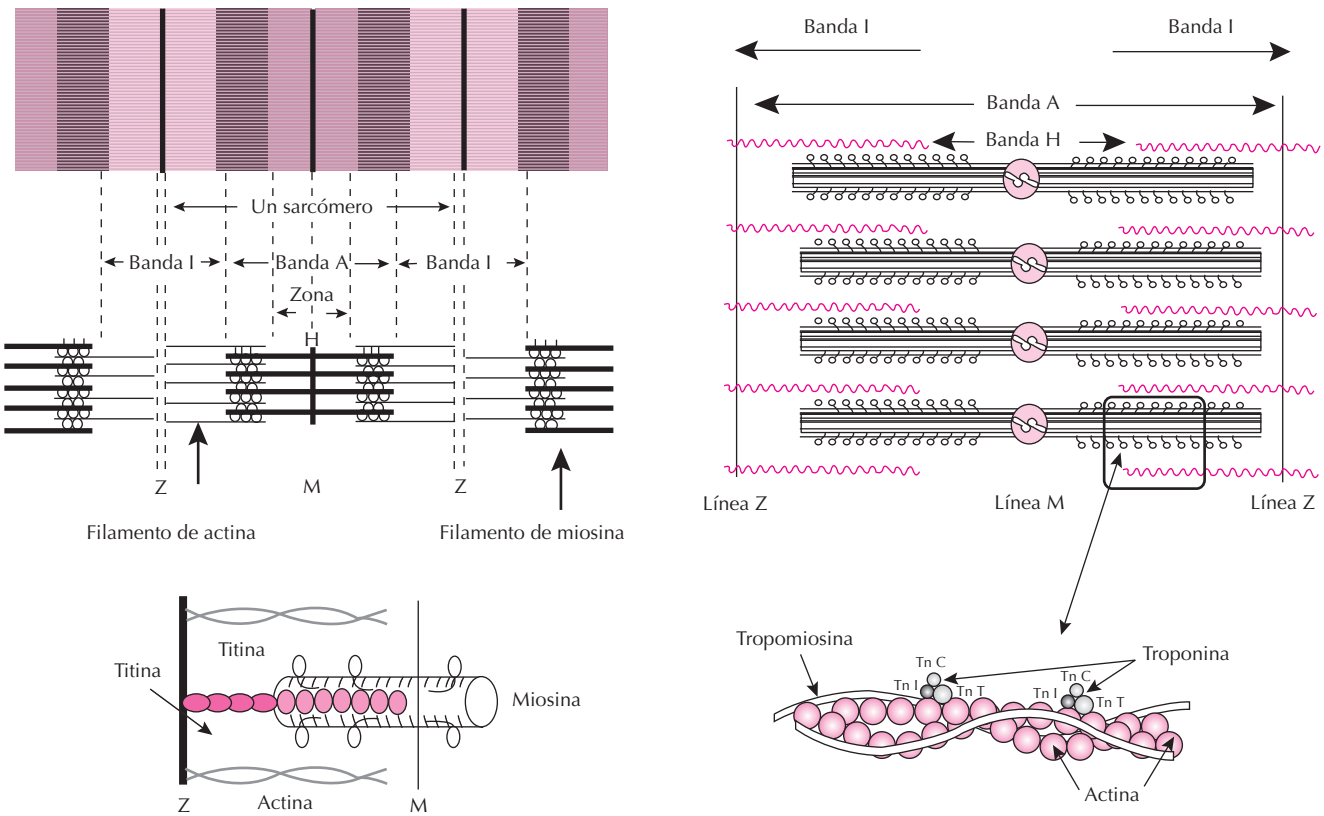


Figura 32.5. Organización estructural del sarcómero.

A cada lado de las líneas Z se localizan los filamentos finos de actina, y en el centro del sarcómero, colocados entre los filamentos de actina, se disponen los filamentos gruesos de miosina. Como consecuencia de esta disposición, las miofibrillas muestran al microscopio bandas claras y oscuras dispuestas según un patrón que se repite periódicamente, lo que confiere al músculo cardíaco su típica morfología estriada (Fig. 32.5). A cada lado de la línea Z encontramos una zona que sólo contiene filamentos finos, por lo que aparece más clara al microscopio; son las bandas I (isotrópicas a la luz polarizada). Las bandas más oscuras, denominadas bandas A (anisotrópicas), contienen los filamentos gruesos y los extremos de los filamentos finos. En la banda A es posible distinguir una zona más clara que corresponde al espacio existente entre los extremos de los filamentos finos, la denominada banda H, que contiene la porción central de los filamentos gruesos; en el centro de esta banda los filamentos gruesos se unen entre sí dando lugar a una zona más densa denominada línea M.

Durante la contracción cardíaca la longitud de los filamentos de actina y de miosina no se modifica, aunque la longitud del sarcómero se acorta. Ello es debido a que durante la contracción se forman *enlaces cruzados* entre las cabezas pesadas de la miosina y el filamento de actina; a continuación los enlaces se rompen y se forman otros nuevos en un punto más cerca del centro del filamento de actina, produciéndose un nuevo deslizamiento y así sucesivamente. Como consecuencia, los filamentos de actina se deslizan entre los de miosina hacia el centro del sarcómero, las bandas I se estrechan y las líneas Z se acercan, aunque la longitud de las bandas A permanece constante. Cuando el músculo se relaja, los filamentos de miosina se separan de los de actina produciéndose un estiramiento pasivo del sarcómero hasta su longitud inicial.

La célula cardíaca está rodeada por una membrana externa, el *sarcolema,* que se invagina a nivel de las bandas Z en una red de finos túbulos (300 μm de diámetro) que penetran en sentido perpendicular al eje de la célula hacia la profundidad de la misma (Fig. 32.6). Son los denominados túbulos transversos (T), a cuyo nivel se acumulan los canales de Ca^{2+} tipo-L. En sentido perpendicular a los túbulos T se dispone una red tubular longitudinal, el retículo sarcoplásmico (RS), que almacena importantes cantidades de Ca^{2+} y se acerca a una distancia de 8-10 nm de los túbulos T. Esta particular disposición permite que el potencial de acción que despolariza el sarcolema alcance la profundidad de la fibra muscular al cabo de 1-2 ms, que es el tiempo de latencia que transcurre entre la aplicación de un estímulo eléctrico y el comienzo de la respuesta contráctil. Por otro lado, la estrecha relación entre el retículo sarcoplásmico y las miofibrillas explica el importante papel que aquél juega en el acoplamiento excitación-contracción cardíaco.

Proteínas contráctiles

Tres son las principales proteínas del sarcómero (véase Fig. 32.5):

a) La miosina de los filamentos gruesos es un hexámero que contiene dos cadenas pesadas (220 kD cada una) y cuatro ligeras (MCL, 20 kD). Además, presentan capaci-

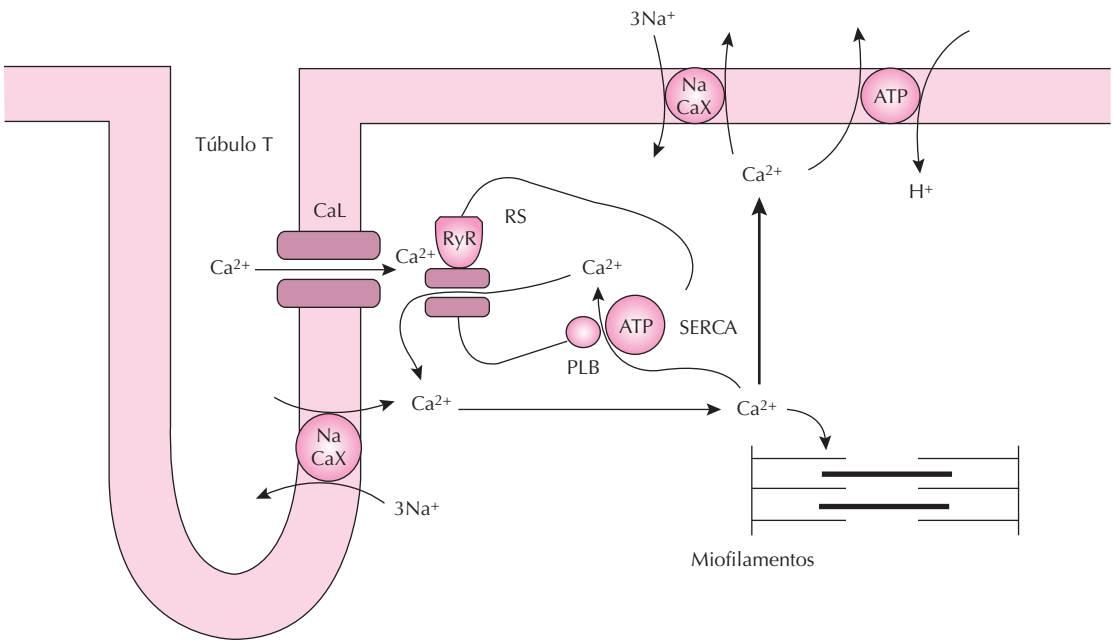


Figura 32.6. Representación esquemática del acoplamiento excitación-contracción-relajación cardíaca. CaL: canal de Ca^{2+} tipo-L. NaCaX: intercambiador Na^+-Ca^{2+}. PLB: fosfolamban. RS: retículo sarcoplásmico. RyR: receptor de rianosina. SERCA2b: ATPasa del retículo sarcoplásmico.

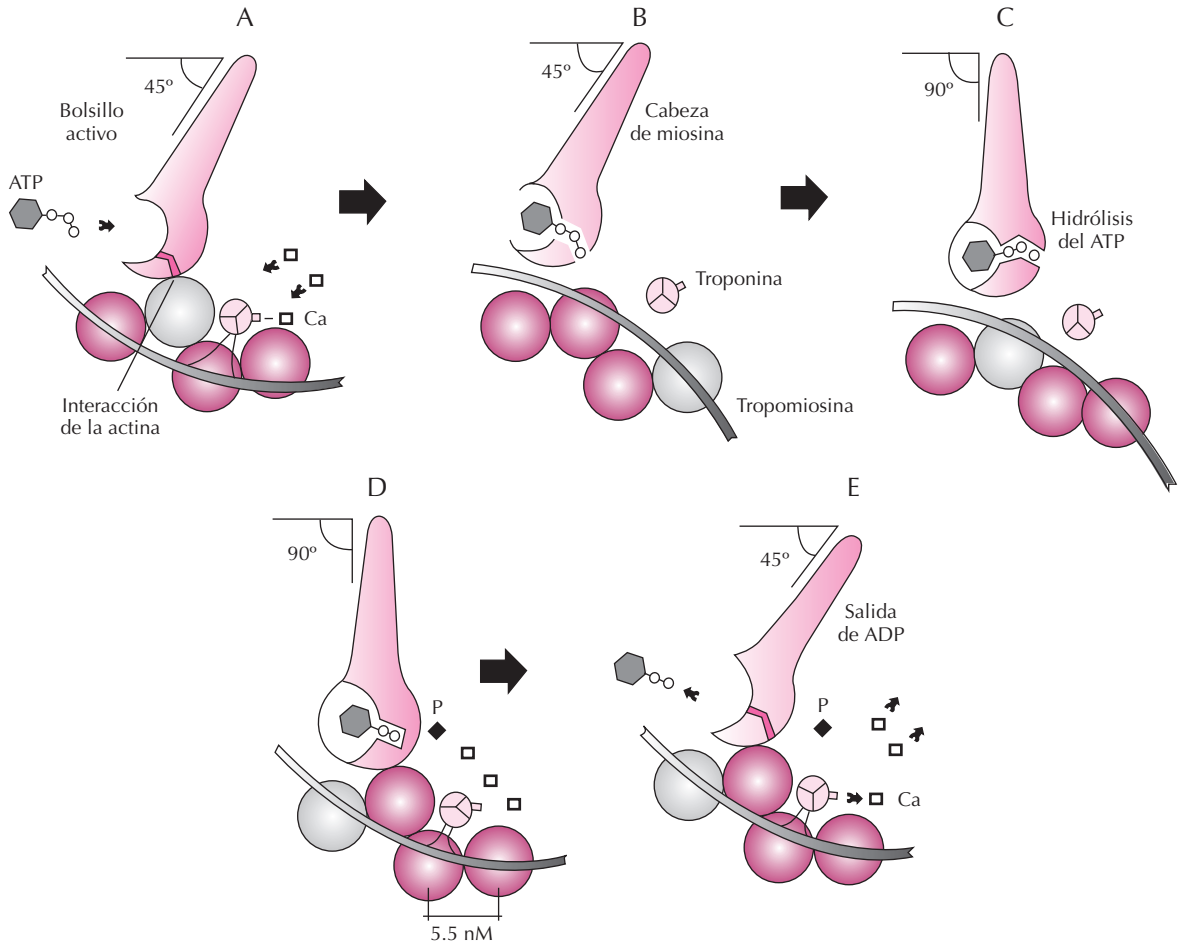


Figura 32.7. Mecanismo de la contracción muscular (explicación en el texto).

dad para hidrolizar la adenosina 5′-trifosfato (ATP), reacción que proporciona la energía necesaria para la contracción-relajación cardíaca.

Cada filamento de miosina (1.5 μm de longitud y 10-15 nm de anchura) está compuesto de 300 moléculas de miosina, la mitad de las cuales se orientan hacia cada uno de los extremos del sarcómero (véase Fig. 32.5). Las cadenas pesadas de la miosina consisten en dos cadenas enrolladas entre sí que forman parte de la porción central del filamento de la miosina y que se unen a través de una porción final o cuello a dos cabezas en forma de pera (16.5 nm de longitud y 6.5 nm de ancho en su parte más gruesa). Es decir, las cadenas pesadas de la miosina se asemejan a un palo de golf, en el que la cabeza corresponde al extremo N-terminal de la molécula. Las cabezas de miosina emergen en grupos de tres, separadas una de la otra por 14.3 nm, y se disponen en espiral, por lo que la distancia entre dos cabezas situadas en la misma posición es de 43 nm. La porción central del filamento de miosina carece de cabezas de miosina.

Las cabezas de las cadenas pesadas presentan dos cavidades (Fig. 32.7), una donde la miosina interactúa con la actina y otra a la que se une el ATP (la denominada cavidad metabólicamente activa) para producir una serie de cambios conformacionales en la molécula de miosina e iniciar la formación de enlaces cruzados entre la cabeza de la miosina y el filamento de actina. Además, las cabezas presentan una hendidura que se extiende desde el lugar de interacción con la actina hasta el extremo dorsal de la cabeza, donde se localiza la cavidad a la que se une el ATP. La apertura y cierre de esta hendidura es el mecanismo más probable de comunicación entre la cavidad metabólicamente activa a la que se une el ATP y el lugar de unión con la actina.

Las cuatro cadenas ligeras de la miosina (MLC) se localizan en el cuello de la cadena pesada de la miosina y desempeñan papeles bien distintos. Las MLC-1 forman parte de la estructura de la cabeza de la miosina e interactúan con la molécula de actina impidiendo el proceso contráctil, mientras que las MLC-2 aumentan la respuesta contráctil inducida tras la estimulación de los receptores β1-adrenérgicos.

b) La actina, la tropomiosina y la troponina de los filamentos finos, que se disponen en una relación 7:1:1. La

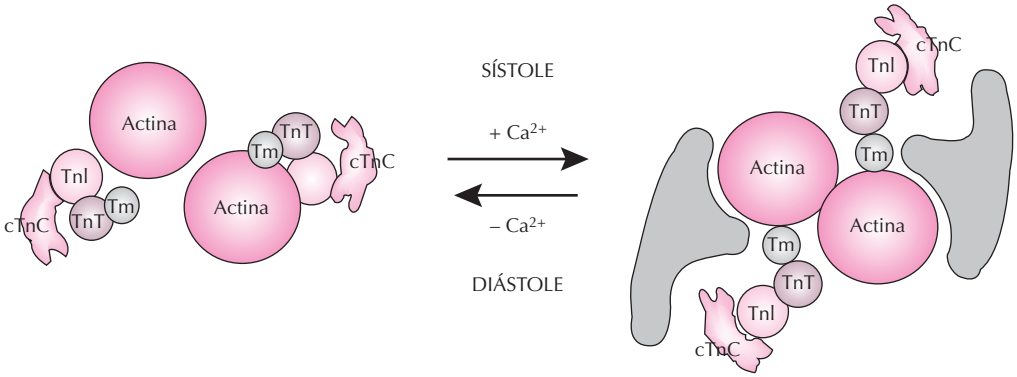


Figura 32.8. Papel del Ca^{2+} en los cambios conformacionales de la troponina C (TnC). Tm: tropomiosina.

actina es una proteína globular constituida por dos cadenas de moléculas esféricas de pequeño tamaño (42 kD). Los filamentos de actina (1 μm de longitud y 5-6 nm de anchura) se hallan unidos a cada línea Z y se proyectan en sentidos opuestos hacia el centro del sarcómero. La separación entre los filamentos de miosina es de 40 nm y entre los finos de 24 nm, observándose en una sección transversal de las miofibrillas que cada filamento fino está rodeado por 3 filamentos gruesos y cada filamento grueso se rodea por 6 finos.

La tropomiosina está formada por dos cadenas helicoidales enrolladas entre sí (35 kD cada una) que se disponen en el surco que dejan las dos cadenas de actina. A intervalos de 38.5 nm se dispone sobre la molécula de tropomiosina el complejo troponina-tropomiosina. La troponina (Tn) es una proteína globular que presenta tres subunidades: T (38 kD), C (18 kD) e I (24 kD). La TnC es la subunidad a la que se une el Ca^{2+}, la TnI (inhibidora) impide la unión de la actina con las cabezas de miosina y la TnT es la subunidad que se une a la tropomiosina y a la TnI cuando la concentración de calcio libre intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) es baja (Fig. 32.8).

c) La titina es una proteína muy voluminosa (3 millones de D) y larga (1000 nm) que une y estabiliza la molécula de miosina a las líneas Z (véase Fig. 32.5). Además, funciona como una molécula "muelle", que se expande cuando el sarcómero se distiende durante la diástole y se contrae durante la sístole. Por tanto, la titina desempeña un importante papel en el aumento de contractilidad producido al extender los miocitos cardíacos (ley de Frank-Starling, que analizaremos en el Capítulo 35), así como en el fenómeno de succión que tiene lugar durante la fase de relajación isométrica ventricular (Capítulo 36).

ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN CARDÍACA

El acoplamiento excitación-contracción es el proceso que asocia la despolarización de la membrana con el acortamiento de la célula cardíaca. La célula cardíaca empieza a contraerse unos milisegundos después del comienzo del potencial de acción y la respuesta contráctil persiste después de que el potencial de acción ha finalizado. Por tanto, la duración de la contracción viene determinada por la duración del potencial de acción (200 ms en la aurícula y 300-350 ms en el ventrículo).

La contracción cardíaca. El principal determinante de este proceso es el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ a nivel de las proteínas contráctiles (véase Fig. 32.6). Este aumento podría deberse a la entrada de Ca^{2+} extracelular a través de la membrana y/o a la liberación de Ca^{2+} desde sus depósitos intracelulares, principalmente el RS. Las mitocondrias cardíacas también pueden almacenar y liberar Ca^{2+}, pero este proceso es poco importante en condiciones fisiológicas.

A diferencia del músculo liso y esquelético, el músculo cardíaco deja de contraerse al cabo de unos segundos cuando se perfunde con una solución carente de Ca^{2+}, lo que indica que la entrada de Ca^{2+} desde el espacio extracelular es responsable del acoplamiento excitación-contracción cardíaco.

En la célula cardíaca en reposo, la $[Ca^{2+}]_i$ es de 0.1 μmol/L, mientras que en el medio extracelular y en el retículo sarcoplásmico se alcanzan concentraciones 10 000 veces mayores (2.5 mmol/L); además, el interior de la célula cardíaca es electronegativo (entre -90 y-60 mV). Todo ello facilita la entrada de Ca^{2+} desde el espacio extracelular hacia el citosol a favor de un gradiente electroquímico. La entrada de Ca^{2+} a favor de su gradiente electroquímico tiene lugar fundamentalmente a través de canales de Ca^{2+} tipo-L, que se abren-activan durante la fase 2 o meseta del potencial de acción cardíaco y, en menor medida, a través del intercambiador Na^+/Ca^{2+}. Sin embargo, la cantidad de Ca^{2+} que penetra durante la sístole cardíaca (10-20 μmol/latido) tan sólo representa un 10-15% de la cantidad necesaria para producir la contracción máxima. A pesar de ello, esta entrada de Ca^{2+} produce un marcado aumento de la $[Ca^{2+}]$ a nivel de los receptores sensibles a rianodina (RyR2) localizados en la superficie del retículo sarcoplásmico, los activa e induce la liberación del Ca^{2+} allí almacenado. Es decir, los receptores de rianodina actúan como canales de Ca^{2+} que liberan el alma-

cenado en el retículo sarcoplásmico hacia las proteínas contráctiles. El resultado es un aumento transitorio de la $[Ca^{2+}]_i$ a nivel de las proteínas contráctiles en cantidad suficiente para generar la contracción rápida y coordinada de los sarcómeros cardíacos. Por tanto, el Ca^{2+} que penetra a través de los canales tipo-L genera la respuesta contráctil no de forma directa, sino indirecta, aumentando la liberación del Ca^{2+} almacenado en el RS. A este proceso se le denomina *liberación de Ca^{2+} inducida por el Ca^{2+}*.

Los **canales de Ca^{2+} tipo-L** se encuentran en todas las células cardíacas y se concentran a nivel de los túbulos T, particularmente en la zona en que éstos contactan con el retículo sarcoplásmico, y su alta conductancia (25 pS) indica que son la vía más importante de entrada de Ca^{2+} desde el medio extracelular. Están constituidos por 4 subunidades denominadas α_{1C}, α_2, β y δ. La subunidad α_{1C} (242 kD) contiene el poro iónico, los filtros de selectividad que permiten el paso de Ca^{2+} a su través, los mecanismos que regulan apertura y cierre del canal y los puntos de unión para los fármacos que bloquean la entrada de Ca^{2+} a través de estos canales (calcioantagonistas).

Los **receptores sensibles a rianodina** se localizan en los puntos en los que los túbulos T contactan con el retículo sarcoplásmico y actúan como canales de Ca^{2+} que se activan por mediadores fisiológicos (Ca^{2+}, proteínas quinasas A y C), rianodina y cafeína.

Mecanismo de la contracción muscular

El músculo cardíaco es capaz de convertir directamente la energía química en la energía mecánica necesaria para generar fuerza o tensión. La fuente inmediata de energía para la contracción cardíaca es la adenosina 5'-trifosfato (ATP), que tras hidrolizarse se convierte en adenosina 5′-difosfato (ADP), fosfato inorgánico (Pi) y energía:

$$ATP + H_2O \rightarrow APD + Pi + H^+ + \text{energía}$$

La contracción muscular implica la formación de múltiples enlaces cruzados entre la cabeza pesada de la miosina y el filamento fino de actina. La velocidad a la que el ATP se hidroliza por la ATPasa de la cabeza pesada de la miosina determina la frecuencia de formación de los enlaces cruzados y, por tanto, la velocidad de la contracción cardíaca. El ADP formado en la reacción anterior se fosforila a continuación tras unirse a la creatinafosfato (CF) para reponer los niveles celulares de ATP (3 mg/g de tejido), de tal forma que el contenido muscular de ATP se mantiene constante. A su vez, el ATP puede convertirse en su forma de reserva, la CF. La síntesis de ATP y CF se realiza casi en su totalidad a través de la fosforilación oxidativa (vía aeróbica).

Formación de enlaces cruzados

En reposo, la actividad ATP-asa de la miosina es mínima y la actina está recubierta por el complejo TnI-tropomiosina, lo que impide que los puntos activos de la actina puedan formar enlaces cruzados con la cabeza de la miosina (Fig. 32.8). Durante la sístole la $[Ca^{2+}]_i$ aumenta hasta 1 μmol/L, y este catión se une a la TnC produciendo en ella un cambio conformacional que disocia el complejo TnI-tropomiosina de la actina y deja libres las zonas activas de la actina. Ello permite la formación de enlaces cruzados entre la actina y la miosina y produce el deslizamiento progresivo de los filamentos de actina entre los de miosina, de tal forma que el intervalo entre las líneas Z se acorta. Además, la unión del Ca^{2+} a la TnC activa nuevos filamentos de actina capaces de unirse a la miosina y aumenta el número de enlaces cruzados activados y la respuesta contráctil generada. Por tanto, la interacción del Ca^{2+} con la TnT es el principal determinante del acoplamiento excitación-contracción del músculo cardíaco.

La formación de enlaces cruzados entre la actina y la miosina se realiza en cinco pasos que se resumen en la Figura 32.7. En el primer paso (panel A) podemos ver como durante la sístole cardíaca el Ca^{2+} interactúa con la TnT y la hendidura de las cabezas pesadas de la miosina está completamente cerrada y unida fuertemente a la actina. En estas condiciones, la cavidad metabólicamente activa, que posee actividad ATPasa, está abierta. En una segunda fase (panel B), el complejo Mg^{2+}-ATP entra en esta cavidad y se forma un complejo miosina-ATP, que facilita la apertura de la hendidura de las cabezas pesadas de la miosina y que la actina y la miosina se disocien; en este momento, el complejo miosina-TnI ocupa los puntos activos de la actina y se produce la relajación cardíaca. Es decir, el ATP facilita la disociación del complejo formado entre la actina y la miosina e induce la relajación cardíaca. En la tercera fase (panel C) se cierra la cavidad activa del ATP y la cabeza de miosina gira unos 45° adoptando la postura de "reposo". Es entonces cuando la actividad ATP-asa de la cabeza de la miosina produce la hidrólisis del ATP, formándose una molécula de ADP, que sigue unida a la cabeza de la miosina, y una molécula de Pi que se libera. En la cuarta fase (panel D), el complejo miosina-ADP interactúa con la actina en presencia de iones Mg^{2+} formándose el enlace cruzado entre ambos filamentos; previamente, el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ a nivel de las proteínas contráctiles ha producido el cambio conformacional en la TnC y la disociación del complejo TnI-tropomiosina de los puntos activos de la actina, lo que permite la formación de enlaces cruzados entre la actina y la miosina. Finalmente, tiene lugar el "golpe de remo", durante el cual la cabeza de miosina gira 45° y se produce el acortamiento del sarcómero en unos 10 nm (panel E). En este momento, la cavidad metabólicamente activa de la cabeza de miosina se reabre y el ADP es expulsado del mismo, por lo que una nueva molécula de ATP puede ocuparlo reiniciándose el proceso.

En resumen, la formación de un enlace cruzado miosina-actina implica la hidrólisis de una molécula de ATP, de tal forma que cuantas más uniones cruzadas se formen entre ambas proteínas tanto mayor será el consumo de ATP y la fuerza contráctil generada. Además, el ATP facilita la

disociación del complejo actina-miosina y la formación de enlaces cruzados.

RELAJACIÓN CARDÍACA

La relajación es el conjunto de acontecimientos que tienen lugar en el músculo cardíaco para adoptar el estado precontráctil. Este es un proceso que implica: a) la reducción de la $[Ca^{2+}]_i$ a nivel de las proteínas contráctiles hasta los niveles previos a la contracción (0.1 μM). En estas circunstancias, el Ca^{2+} se disocia de la TnC, el complejo TnI-tropomiosina ocupa los puntos activos de la actina e inhibe el acoplamiento entre actina y miosina y se produce la relajación cardíaca. b) La fosforilación de la TnI, que facilita que el complejo TnI-tropomiosina ocupe los puntos activos en el filamento de actina. Estos dos mecanismos se ponen en marcha muy rápidamente durante la diástole y son responsables de la fase de relajación isovolumétrica del ciclo cardíaco (Capítulo 36).

Además, la relajación depende de las dimensiones, el grosor y las propiedades elásticas de la cavidad ventricular, de tal forma que el ventrículo hipertrofiado de los pacientes hipertensos, o el fibrosado de los pacientes con un infarto de miocardio previo, se relaja más lentamente. Por último, la relajación depende de la carga, siendo tanto más lenta cuanto mayor sea la carga. Por tanto, en las sobrecargas de presión (hipertensión arterial, estenosis aórtica) la prolongación de la fase de eyección sistólica se acompaña de forma paralela de una relajación más lenta, y lo mismo sucede en la cardiopatía isquémica.

La reducción de la $[Ca^{2+}]_i$ a sus valores precontráctiles implica la activación de dos ATPasas Ca^{2+}-dependientes (bombas de Ca^{2+}), una localizada en la superficie del retículo sarcoplásmico (SERCA2b) y otra en la membrana celular y del intercambiador Na^+/Ca^{2+}. Es decir, a diferencia de la contracción, la relajación es un proceso activo que consume ATP. Ello explica por qué cuando existe un déficit energético y la utilización excede a la producción de energía en el miocardio (p. ej., en la isquemia cardíaca), las alteraciones de la relajación preceden a las de la contracción cardíaca.

La *SERCA2b* (100 kD) transporta 2 Ca^{2+} por cada molécula de ATP hidrolizada desde el citosol hacia el interior del retículo sarcoplásmico, donde se fija a diversas proteínas (calsecuestrina, calreticulina, calbindina). La actividad de la SERCA2b está regulada por el fosfolamban; cuando éste se encuentra en su forma no fosforilada inhibe la actividad de la SERCA (disminuye su afinidad por el Ca^{2+}), mientras que su fosforilación a nivel de los residuos de serina16 y treonina17, aumenta la actividad transportadora de Ca^{2+} de la SERCA. El fosfolamban es fosforilado por las proteínas quinasas A y G activadas, respectivamente, por la adenosina 5′-monofosfato (AMPc) y la guanosina 5′-monofosfato (GMPc). Por tanto, los fármacos que aumentan la concentración de AMPc (p. ej., catecolaminas, dobutamina, inhibidores de la fosfodiesterasa 3) fosforilan el fosfolamban, aumentan la velocidad a la que el Ca^{2+} se reincorpora en el retículo sarcoplásmico y aceleran la relajación cardíaca. La ATPasa de la membrana (135 kD) intercambia un Ca^{2+} intracelular por un H^+ del medio extracelular por cada molécula de ATP hidrolizada, estimulándose su actividad por la calmodulina y la proteína quinasa C.

El intercambiador Na^+/Ca^{2+} (120 kD) es un sistema de transporte localizado en la membrana celular por el que tres iones Na^+ entran en la célula y se intercambian por un ion Ca^{2+} que sale de la célula. Una característica del intercambiador es que cuando la célula cardíaca se sobrecarga de Na^+, puede actuar de forma inversa, intercambiando 3 Na^+ intracelulares por un Ca^{2+} extracelular, lo que aumenta la entrada de Ca^{2+}, la $[Ca^{2+}]_i$ y la contracción cardíaca. En otras palabras, el intercambiador Na^+/Ca^{2+} puede aumentar o disminuir la $[Ca^{2+}]_i$, participando tanto en la contracción como en la relajación cardíaca.

En pacientes con IC se observa una disminución de la contractilidad cardíaca que ha sido atribuida a una reducción en el flujo de entrada de Ca^{2+} desde el medio extracelular y en el aumento transitorio de la $[Ca^{2+}]_i$ a nivel de los receptores de rianodina; ambas acciones, unidas a una menor sensibilidad de los receptores de rianodina por el Ca^{2+}, se traduce en una menor liberación del Ca^{2+} allí almacenado y en una disminución de la $[Ca^{2+}]_i$ a nivel de las proteínas contráctiles. En ocasiones también se observa una disminución en la velocidad de relajación cardíaca que se acompaña de un aumento mantenido de la $[Ca^{2+}]_i$ a nivel de las proteínas contráctiles durante la diástole. Este aumento parece asociarse a una inhibición de la actividad de la SERCA2b y a un aumento de la forma no fosforilada del fosfolamban.

BIBLIOGRAFÍA

Bers DM. Excitation-contraction coupling. *Nature* 2002; 415:198-205.

Callawaert G. Escitation-contraction coupling in mammalian cardiac cells. *Cardiovasc Res* 1992; 26:923-932.

Fozzard HA, Jennings RB, Harber E, Katz AM, Morgan HE. *The Heart and Cardiovascular System*. New York, Raven Press, 1991.

Fuchs F. Mechanical modulation of the Ca^{2+} regulatory protein complex in cardiac muscle. *News Physiol Sci* 1995; 10:6-12.

Katz AM. *Physiology of the Heart,* 2ª ed. New York, Raven Press, 1992.

Opie LH. *Heart physiology,* 4ª ed. Londres, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Ryament I., Holden HM, Whuttaker M. Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. *Science* 1993; 261:58-65.

Stern MD, Lakatta EG. Excitation-contraction coupling in the heart: The state of the question. *FASEB J* 1992; 6:3092-3100.

Torrent Guasp F. Estructura y función del corazón. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51:91-102.

Capítulo 33

Propiedades eléctricas del corazón

Eva Delpón y Juan Tamargo

- Introducción
- Excitabilidad
- Automatismo cardíaco
- Refractariedad
- Propagación del impulso cardíaco
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El bombeo cardíaco de sangre a los distintos tejidos del organismo depende de la capacidad del corazón para generar rítmicamente impulsos que se propagan de forma ordenada a todo el miocardio. En condiciones fisiológicas, los impulsos cardíacos se originan en el nodo sinoauricular (SA), que genera 60-90 potenciales de acción por minuto. Desde allí, los impulsos se propagan de forma secuencial a las aurículas, atraviesan el nodo auriculoventricular (AV), y a través del sistema especializado de conducción His-Purkinje invaden ambos ventrículos, que responden a la onda de propagación contrayéndose de forma sincrónica (Fig. 33.1, Tabla 33.1). El tejido de conducción cardíaco (células del sistema His-Purkinje) está formado por tejido muscular modificado, adaptado para la conducción rápida de los potenciales de acción, pero que ha perdido su capacidad contráctil.

Para comprender esta compleja secuencia, que se repite durante cada latido cardíaco es necesario conocer algunas propiedades de las células cardíacas, tales como la excitabilidad, el automatismo, la refractariedad y la conducción del impulso cardíaco.

EXCITABILIDAD

Todas las células cardíacas son excitables, es decir, son capaces de responder a estímulos externos (químicos-neurotransmisores, mecánicos, térmicos o eléctricos) generando una respuesta eléctrica, el potencial de acción cardíaco, a la que va acoplada la correspondiente respuesta contráctil. Ésta es la base de la implantación de marcapasos o de sistemas de estimulación eléctrica programada.

Tabla 33.1 Frecuencia de disparo y velocidad de conducción (Vc) en las diversas estructuras cardíacas

	Frecuencia (latidos/min)	VC (m/s)
Nodo SA	60-80	0.05
Nodo AV	15-25	0.01-0.5
Sistema His-Purkinje	20-45	1.4
Tractos internodales	15-25	1
Fibras auriculares	0	0.3-1
Fibras ventriculares	0	1-2

No todos los estímulos fisiológicos o experimentales tienen igual capacidad para generar un potencial de acción, siendo preciso que para ello posean una mínima intensidad, a la que denominamos umbral de excitabilidad, cuyo valor varía en los distintos tejidos cardíacos y en un mismo tejido, dependiendo de la frecuencia de estimulación o de la concentración de neurotransmisores, de fármacos o de iones.

Potencial de reposo

A ambos lados de la membrana lipoproteica que separa los medios intra y extracelular existe una diferencia de potencial, a la que denominamos **potencial de membrana** (E_m). Cuando introducimos un microelectrodo se puede medir el valor de este E_m, que oscila entre –80 y –90 mV en las células musculares auriculares y ventriculares y en el sistema de His-Purkinje, y entre –65 y –50 en las células de los nodos SA y AV. El valor del E_m se mantiene

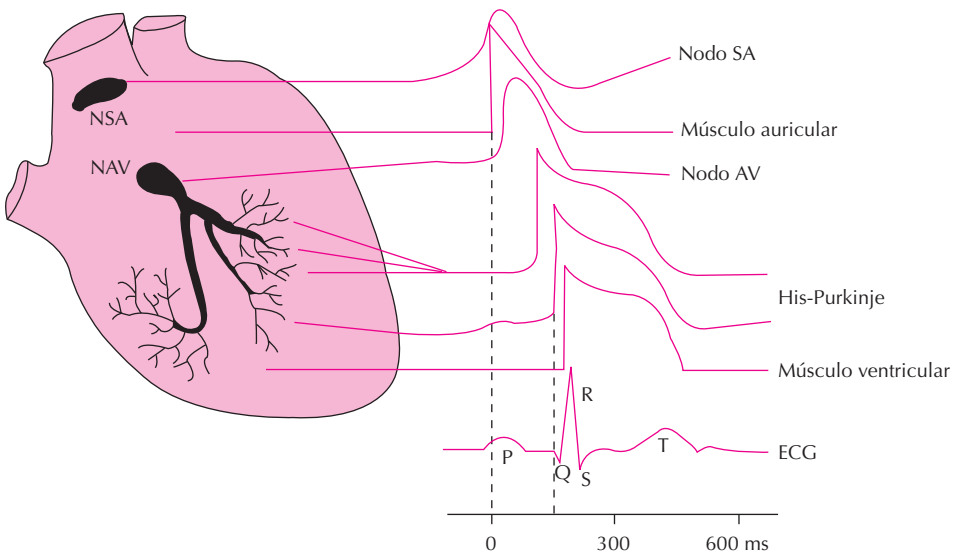


Figura 33.1. Representación esquemática de los potenciales de acción registrados en diversas zonas cardíacas y su correlación con el electrocardiograma. NSA: nodo sinoauricular. NAV: nodo auriculoventricular.

constante durante largos períodos de tiempo si la célula no se estimula; el Em de estas células cuando no son excitadas recibe el nombre de **potencial de reposo**.

El potencial de reposo está determinado por el equilibrio entre la capacidad de distintos iones para atravesar la membrana a favor de su gradiente electroquímico (permeabilidad de la membrana para cada ion) y los sistemas de transporte que movilizan estos iones en contra de su gradiente de concentración (p. ej., la bomba Na^+-K^+). En una célula en reposo, la concentración intracelular de potasio ($[K^+]i$) es 30 veces superior a la que existe en el medio extracelular (150 frente a 4-5 mEq/L), lo que facilita la salida de este catión a favor de su gradiente de concentración, generando una corriente de salida de K^+ que hace más negativo (hiperpolariza) el E_m. Como consecuencia, se produce un aumento de cargas negativas dentro de la célula que no puede compensarse por la salida simultánea de aniones, ya que su tamaño no les permite atravesar la membrana; ello a su vez facilita la entrada de cargas positivas desde el medio extracelular hacia el interior celular, que es electronegativo. Se alcanzará un E_m al cual el gradiente de concentración, que facilita la salida de K^+ desde el medio donde está más concentrado (intracelular) al menos concentrado (extracelular), será igual al gradiente eléctrico, que tiende a meter iones K^+ en el interior celular electronegativo. Este nivel de E_m al que el flujo neto pasivo de K^+ a través de la membrana es nulo recibe el nombre de potencial de equilibrio para el K^+ (E_k). Su valor viene dado por la ecuación de Nernst:

$$E_K = (RT/FZ).\ \ln[K^+]_0 / [K^+]_i) = 26.6 \ln (4/150) = -96.6 \text{ mV}$$

donde R es la constante de los gases, T la temperatura absoluta, F la constante de Faraday y $[K^+]_i$ y $[K^+]_o$ las concentraciones intra y extracelulares de K^+. Si la membrana cardíaca fuera sólo permeable al K^+, el valor del E_m debería alcanzar valores similares a los del E_K. Ello es debido a que la membrana no es exclusivamente permeable al K^+, sino que además es permeable al Na^+. En fibras de Purkinje, los valores de la $[Na^+]_o$ y de la $[Na^+]_i$ son de 150 y 10 mM, respectivamente, por lo que existiría un gradiente electroquímico que facilita la entrada de Na^+, generándose una corriente iónica que tiende a desplazar en E_m hacia valores más positivos (despolarización). La corriente de entrada de Na^+ ha sido incorporada en las ecuaciones que definen el potencial de reposo en células permeables al K^+ y al Na^+

$$E_m = 61.5 \log \frac{[K^+]_0 + P_{Na} / P_K[Na^+]_0}{[K^+]_i + P_{Na} / P_K[Na^+]_i}$$

donde P_{Na}/P_K es el cociente de permeabilidad para el Na^+ y el K^+, respectivamente, que en condiciones normales suele alcanzar un valor de 0.015. Sin embargo, el valor del cociente P_{Na}/P_K no es uniforme en todas las células cardíacas. Así, las células de los nodos SA y AV presentan un potencial de reposo que es unos 30 mV menos negativo que el de las fibras de Purkinje, lo que quizá refleje un aumento del cociente P_{Na}/P_K en las células nodales.

Los gradientes de Na^+ y K^+ a ambos lados de la membrana cardíaca se mantienen gracias a la activación de una ATPasa Na^+/K^+-dependiente (bomba de Na^+), que intercambia la salida de 3 iones de Na^+ por la entrada de 2 iones de K^+. Como consecuencia, se genera una corriente de salida de cargas positivas que facilita la repolarización y ayuda a mantener la negatividad celular. Por el contrario, la inhibición de esta ATPasa (p. ej., por digitálicos) tiende a despolarizar el E_m. El transporte de Ca^{2+} se realiza a través de una ATPasa de membrana (PMCA) y del intercambiador Na^+-Ca^{2+}, que utiliza la energía derivada del gradiente electroquímico de Na^+.

Potencial de acción cardíaco

Si aplicamos pulsos de corriente a una célula cardíaca en reposo observamos que al incrementar su intensidad aumenta la amplitud de la respuesta generada, y si ésta alcanza un determinado nivel, denominado **potencial umbral**, se produce una respuesta regenerativa a la que denominamos **potencial de acción cardíaco**. Cuando la amplitud de la respuesta producida no alcanza el potencial umbral, se genera una respuesta local no propagada.

En el potencial de acción cardíaco distinguimos 5 fases (Fig. 33.2). Al igual que en las fibras nerviosas o musculares esqueléticas, el potencial de acción cardíaco se inicia por una fase 0 de rápida despolarización, que en 0.5-2 ms desplaza el E_m hasta +20 o +30 mV. A diferencia de lo que ocurre en las células nerviosas o musculares esqueléticas, en las células cardíacas el proceso de repolarización es más lento, lo que explica por qué la duración del potencial de acción cardíaco es más prolongado que el de las células nerviosas o musculares esqueléticas (170-330 ms en vez de 1-10 ms). En la repolarización distinguimos 3 fases: una fase 1 inicial rápida que confiere una morfología de pico al potencial de acción en algunas células cardíacas (p. ej., las de Purkinje), que se continúa con una fase 2 o meseta en la que disminuye marcadamente la velocidad de repolarización, y finalmente una fase 3, durante la cual la repolarización se acelera de nuevo y el E_m vuelve a alcanzar los valores previos a la despolarización celular. El intervalo diastólico comprendido hasta el siguiente potencial de acción recibe el nombre de fase 4. En las células no automáticas la fase 4 es isoeléctrica, mientras que en las automáticas, durante la fase 4 del E_m las células se despolarizan lentamente hacia el potencial umbral, es decir, presentan una fase 4 de lenta despolarización diastólica (Fig. 33.2).

En la Figura 33.1 se muestran los potenciales de acción registrados en los distintos tipos de células cardíacas, siguiendo la secuencia normal de activación del corazón. Puede verse que existen marcadas diferencias en la morfología; así, los potenciales de acción de las células de los nodos SA y AV son de menor amplitud que los de las célu-

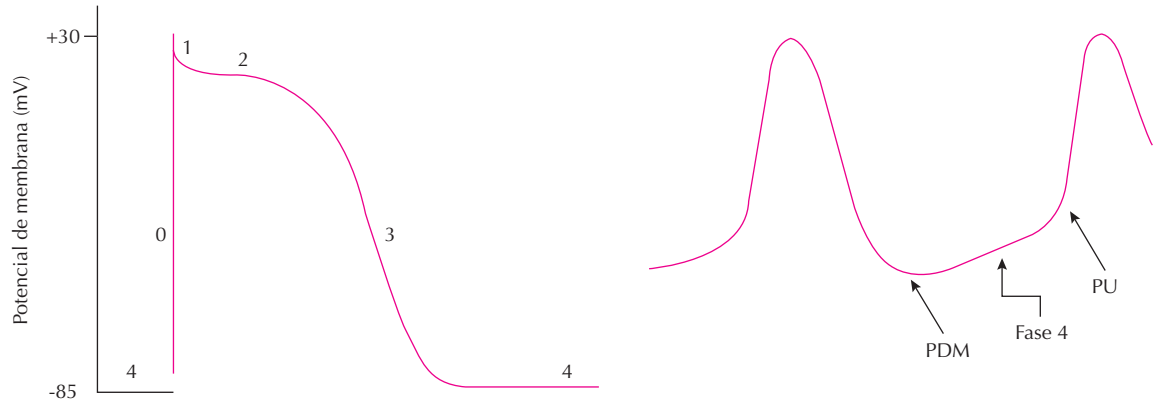


Figura 33.2. A la izquierda se muestra la morfología de un potencial de acción registrado en una célula que genera respuestas rápidas Na^+-dependientes. A la derecha se muestra un potencial de acción registrado en una célula del nodo sinoauricular que genera respuestas lentas, Ca^{2+}-dependientes. En este potencial se indican el potencial diastólico máximo (PDM), la fase 4 de lenta despolarización diastólica y el potencial umbral (PU).

las auriculares y ventriculares. Además, la duración del potencial de acción es mayor en las células ventriculares que en las auriculares, lo que constituye un mecanismo protector, que evita que estas puedan responder a frecuencias auriculares muy rápidas o tras la estimulación prematura del corazón (Fig. 33.3B). Estas diferencias en la morfología del potencial de acción son consecuencia de las variaciones en la densidad de canales que se expresan en la membrana. También puede verse cómo las fases del potencial de acción cardíaco se corresponden con el electrocardiograma (ECG) de superficie (Fig. 33.1). La fase 0 de despolarización del potencial de acción auricular se corresponde con la onda P y la del músculo ventricular con el complejo QRS del ECG. El intervalo PR refleja la velocidad de conducción a través del nodo AV, el complejo QRS la velocidad de conducción intraventricular, y el intervalo QT la duración de la repolarización ventricular, es decir, la duración del potencial de acción ventricular.

Mecanismos iónicos responsables del potencial de acción cardíaco

El potencial de acción es el resultado de una serie de cambios secuenciales en la conductancia de la membrana a distintos iones. La permeabilidad de la membrana para

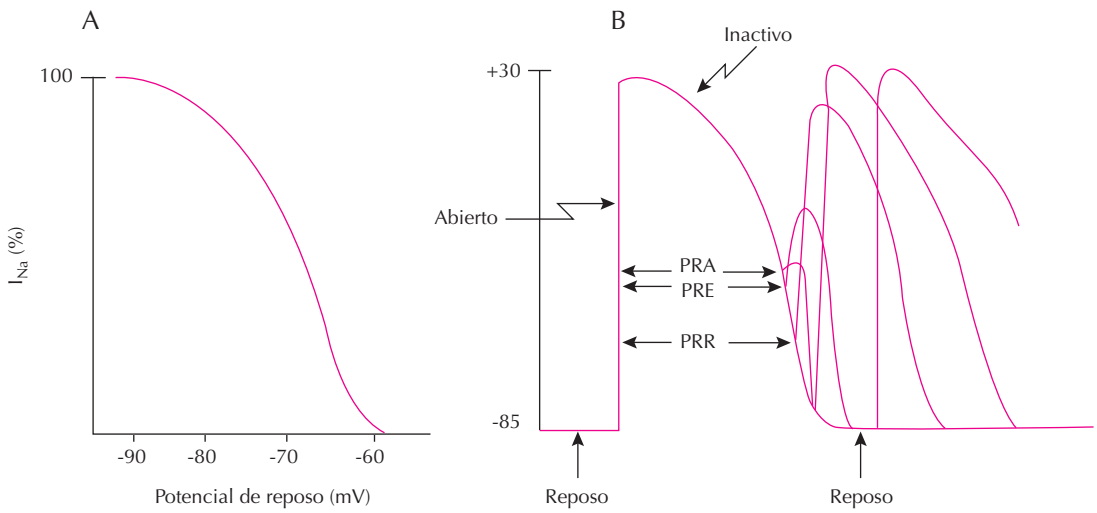


Figura 33.3. Panel *A*: Inactivación de la corriente rápida de entrada Na^+. Panel *B*: potencial de acción cardíaco de una célula que genera potenciales de acción Na^+-dependientes, en el que durante la repolarización se aplican impulsos despolarizantes a distintos intervalos de tiempo para definir el período refractario absoluto (PRA), efectivo (PRE) y relativo (PRR). Se señalan los tres estados conformacionales que adopta el canal de Na^+ durante el potencial de acción: reposo-inactivo. Obsérvese que los potenciales de acción prematuros presentan una duración menor que la del primer potencial de acción.

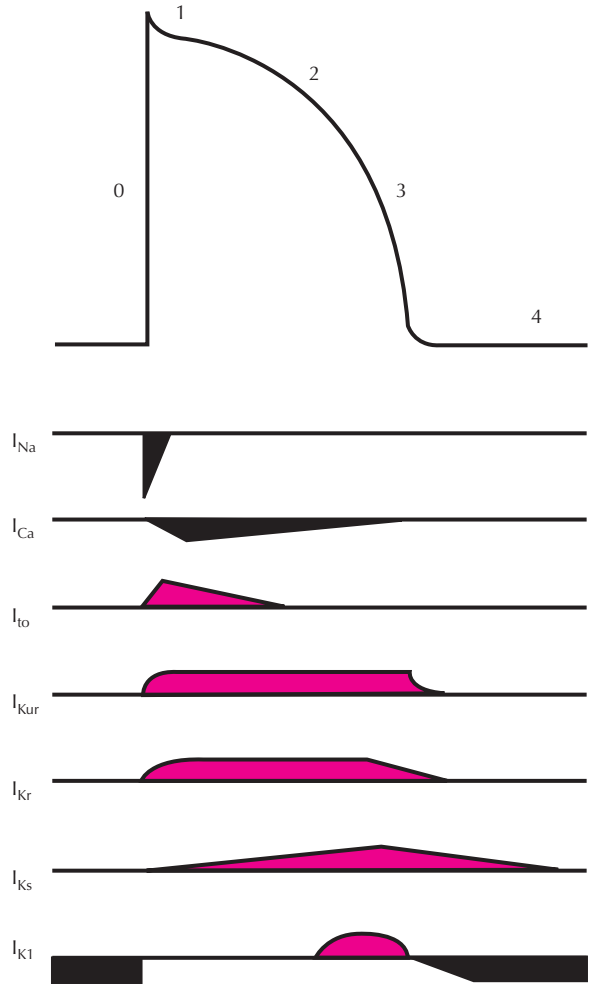


Figura 33.4. Corrientes iónicas implicadas en la génesis de un potencial de acción en una célula cardíaca que genera potenciales de acción Na^+-dependientes. Las corrientes de entrada se representan en color negro y las de salida en color rojo.

un ion depende a su vez de su concentración a cada lado de la membrana, del E_m (es voltaje-dependiente) y del tiempo (es tiempo-dependiente). La entrada de cargas positivas en la célula origina la despolarización, mientras que su salida facilita la repolarización cardíaca. Las principales corrientes iónicas cardíacas se muestran en la Figura 33.4.

En las células musculares auriculares y ventriculares, y del sistema de His-Purkinje, la despolarización o fase 0 es debida a la activación o apertura de los canales de Na^+ voltaje-dependientes, lo que permite la entrada masiva de iones Na^+ a favor de su gradiente de concentración al interior celular, despolarizando el E_m hacia el potencial de equilibrio para el Na^+ (+ 60 mV). El flujo de iones Na^+ genera una corriente denominada corriente rápida de entrada de Na^+ (I_{Na}) que despolariza el E_m desde el nivel de potencial de reposo hasta un valor de +20/+30 mV. En las células de los nodos SA y AV, la despolarización se debe a la apertura de los canales de calcio tipo L, lo que conduce a la activación de una corriente de entrada de Ca^{2+} (I_{Ca}). Hablamos, por tanto, de células que generan potenciales de acción Na^+-dependiente (o potenciales rápidos) y las que generan potenciales Ca^{2+}-dependientes (o potenciales lentos). Las características de ambos potenciales aparecen resumidas en la Tabla 33.2. Dado que la magnitud de la I_{Na} es mayor que la de la I_{Ca}, la despolarización de las células Na^+-dependientes alcanza valores más positivos que las de las células Ca^{2+}-dependientes, esto es, la amplitud de los potenciales de acción es mayor en una célula Na^+-dependiente que en una Ca^{2+}-dependiente. A su vez, puesto que la velocidad de conducción es función de la amplitud de los potenciales de acción, se deduce que la velocidad de conducción y el factor de seguridad de la conducción es mayor en un tejido Na^+-dependiente que en los nodos SA o AV. Los potenciales de acción rápidos son inhibidos por la tetrodotoxina y los fármacos anestésicos locales y antiarrítmicos que inhiben la I_{Na} (p. ej., quinidina, lidocaína, flecainida, propafenona). Los potenciales de acción lentos se bloquean por diversos cationes di/trivalentes (Ni^{2+}, Co^{2+}, Mn^{2+}, La^{3+}) y por los fármacos que bloquean la I_{Ca} (verapamilo, diltiazem, dihidropiridinas).

La fase 1 de rápida repolarización responsable de la muesca que separa las fases 0 y 2 del potencial de acción en las células musculares auriculares y de Purkinje, es consecuencia de la inactivación de la I_{Na} y de la rápida activación de una corriente de salida de K^+ denominada I_{to}. La salida de K^+ es también breve, puesto que se produce a través de unos canales (probablemente Kv4.3), que se inactivan rápidamente tras su activación.

Durante la fase 2 de meseta, la velocidad de repolarización disminuye marcadamente, siendo este hecho responsable de la larga duración del potencial de acción cardíaco, que le diferencia de los potenciales de acción registrados en otros tejidos. Esta fase es debida a: 1) la entrada de Na^+ a través de un número reducido de canales

Tabla 33.2 Características de los potenciales de acción (PA) rápidos (Na-dependientes) y lentos (Ca-dependientes) cardíacos

Parámetro	PA rápido	PA lento
Potencial de reposo (mV)	–85 a –90	–40 a –70
Velocidad de conducción (m/s)	0.5-4	0.01-0.1
Amplitud del PA (mV)	100-130	40-85
Velocidad máxima de despolarización (mV/s)	200-1000	2-15
Factor de seguridad	Alto	Bajo
Depende de	I_{Na}	I_{Ca}
Se abole por	Tetrodotoxina	Verapamilo, diltiazem, dihidropiridinas
	Anestésicos locales	Ni^{2+}, Co^{2+}, Mn^{2+}, La^{3+}

que permanecen todavía abiertos, y 2) a la activación de la I_{Ca} cuando la membrana se despolariza por encima de –33 mV. La I_{Ca} es, además, responsable de la fase 0 de las células de los nodos SA y AV y del acoplamiento excitación-contracción cardíaco. La I_{Ca} se modula por el tono simpático (la incrementa) y por el parasimpático (la inhibe), y se inhibe por un grupo de fármacos que bloquean la $I_{Ca.}$

Durante la fase 3, la repolarización se acelera como consecuencia de la inactivación de la I_{Ca} y, simultáneamente, por la activación de varias corrientes de salida de K^+. En el miocardio humano, además de la corriente I_{to}, antes mencionada, se han descrito tres corrientes de K^+ que participan en desigual proporción en la repolarización dependiendo del tejido (auricular, ventricular, células de Purkinje) y de la región estudiada (endocardio, epicardio). Así, en el tejido auricular, pero no en las células ventriculares, se ha descrito la participación de una corriente que se denomina I_{Kur}, generada por la salida de potasio a través de los canales hKv1.5, que se activan muy rápidamente (1-2 ms) y que prácticamente no se inactivan. En las células auriculares y ventriculares existen otras dos corrientes de salida de K^+, I_{Kr} e I_{Ks}. La I_{Kr} debe su nombre a la activación relativamente rápida de los canales de K que la generan (los canales HERG); por el contrario, la corriente I_{Ks} presenta una activación muy lenta y su papel en el control de la repolarización aumenta a medida que lo hace la frecuencia cardíaca. La corriente I_{Ks} se genera por la salida de potasio a través de canales constituidos por la combinación de dos proteínas (KCNE1 y KCNQ1). Tanto la I_{Kr} como la I_{Ks} están también presentes en la mayoría de las células auriculares. La activación de estas corrientes iónicas de salida de K^+ (I_{Kur}, I_{Kr}, I_{Ks}) disminuye las cargas positivas en el interior celular y lleva el E_m hasta el nivel del potencial de reposo. La naturaleza de las corrientes de salida de K^+ responsables de la repolarización es distinta en la aurícula y en el ventrículo. En la aurícula la corriente transitoria de salida (I_{to}) es más importante que la I_K (I_{Kur}, I_{Kr}, I_{Ks}), mientras que en el ventrículo sucede lo contrario. Estas corrientes de salida de K se bloquean por 4-aminopiridina, Cs^+ o Ba^{2+}.

Durante la fase 4 de las células no automáticas, que es isoeléctrica y determina el potencial de reposo, se activa una corriente de salida de K^+ (I_{K1}) que presenta rectificación interna. Es decir, la corriente de salida disminuye marcadamente cuando el E_m se despolariza por encima de –70 mV, se hace mínima a potenciales positivos a –30 mV y máxima a niveles cercanos al potencial de equilibrio para el K^+ (–90 mV). Por ello, la I_{K1} participa tanto en la parte final de la fase 3 de repolarización como en el mantenimiento del potencial de reposo.

La rectificación interna explica por qué la fase 2 del potencial de acción cardíaco puede mantenerse con una mínima entrada de cargas positivas, lo que representa un importante ahorro energético para el miocardio, que así tendrá que reincorporar menores cantidades de K^+ contra su gradiente electroquímico. La I_{K1} es mínima en las células de los nodos SA y AV, lo que contribuye a que presenten un E_m menos negativo que las restantes células cardíacas. La activación de la ATPasa Na^+/K^+-dependiente genera una corriente repolarizante, que podría participar también tanto en la fase 3 como en el mantenimiento del E_m. Por último, la activación del intercambiador Na^+-Ca^{2+} facilita la salida de Ca^{2+} de la célula.

El mecanismo responsable de la fase 4 de lenta despolarización diastólica varía en los distintos tejidos cardíacos automáticos. En las células del sistema His-Purkinje esta fase es debida a: 1) la activación mantenida de una corriente de entrada de Na^+ (I_f) y 2) la reducción de voltaje y tiempo dependiente de la corriente de salida I_K, que ha sido activada durante la fase 3 del potencial de acción precedente. La I_f se activa durante la fase 3 cuando el potencial de membrana se hace más negativo de –50 mV. Por el contrario, en las células de los nodos SA y AV, cuando el E_m alcanza valores de –60 mV se activa una corriente de entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo–T (I_{CaT}), que acelera la fase final de la despolarización diastólica. Cuando se alcanza el potencial umbral, se activa la I_{Ca}, que es la corriente responsable de la fase 0 del potencial de acción.

AUTOMATISMO CARDÍACO

Aunque todas las células cardíacas son excitables, algunas estructuras cardíacas presentan la propiedad de ser automáticas, es decir, son capaces de autoexcitarse y generar potenciales de acción propagados y respuestas contráctiles de forma espontánea. En condiciones fisiológicas presentan actividad automática el nodo SA, algunas estructuras del nodo AV, el sistema de His-Purkinje y ciertas estructuras especializadas de la aurícula localizadas alrededor del seno coronario y de los tractos internodales. Como muestra la Figura 33.1, el impulso cardíaco se genera en el nodo SA, una pequeña estructura (3 × 5 mm) que se localiza en la confluencia de la vena cava superior con la orejuela derecha y la pared lateral de la aurícula derecha. Las células del nodo SA son más pequeñas (3-5 μm) que las musculares auriculares circundantes (10-15 μm). La frecuencia de disparo de las células del nodo SA es más rápida (60-90 latidos/min) que la de los restantes marcapasos (15 latidos/min), por lo que, en condiciones fisiológicas los impulsos que parten de esta estructura despolarizan a las restantes células marcapaso antes de que puedan generar sus propios potenciales de acción. Por tanto, el nodo SA actúa como marcapaso cardíaco y los restantes grupos de células automáticas como *marcapasos ectópicos*.

Los nodos SA y AV presentan un potencial diastólico máximo de unos –65 mV. A este nivel de E_m los canales de Na^+ se encuentran preferentemente en estado inactivo (no conductor), por lo que la fase 0 o de rápida despolarización sólo puede ser consecuencia de la activación de la I_{Ca}, que fluye a través de los canales L cardíacos, es decir, son células que generan potenciales de acción Ca^{2+}-dependientes. Por el contrario, las células automáticas del siste-

ma His-Purkinje presentan un potencial diastólico máximo entre –80 y –90 mV, al cual los canales de Na^+ se encuentran en estado de reposo, es decir, disponibles para activarse. Esta diferencia en el mecanismo iónico responsable del automatismo es importante, ya que implica que los fármacos antiarrítmicos que inhiben la I_{Na} (lidocaína, flecainida, propafenona) podrían inhibir el automatismo del sistema de His-Purkinje a dosis a las que no modifican la actividad automática del nodo SA, mientras que los fármacos que bloquean la I_{Ca} (verapamilo, diltiazem, dihidropiridinas) serán más selectivos para bloquear el automatismo generado en los nodos SA y AV, pudiendo producir con facilidad bradicardia sinusal.

Ya mencionamos que las células automáticas no presentan un E_m estable, sino que tras la repolarización aparece una fase 4 de lenta despolarización diastólica que desplaza de forma progresiva el E_m hacia valores menos negativos, generándose un nuevo potencial de acción propagado cuando se alcanza el nivel del potencial umbral. Por tanto, tres son los factores que van a determinar la frecuencia de disparo de una célula automática: la pendiente de la fase 4, el nivel del potencial diastólico máximo al final de la repolarización, y el nivel del potencial umbral (Fig. 33.2). Cualquier situación que aumente la pendiente de la fase 4 (hipopotasemia, isquemia, estimulación β-adrenérgica, digoxina, acidosis, distensión de la pared ventricular), despolarice el potencial de membrana (isquemia, hiperpotasemia) o hiperpolarice el potencial umbral, acelerará la frecuencia de disparo de una célula automática. Por el contrario, cuando se reduce la pendiente de la fase 4 (fármacos antiarrítmicos, maniobras vagales), el potencial diastólico máximo se hiperpolariza (maniobras vagales, adenosina) o el potencial umbral se desplaza hacia valores menos negativos, prolongarán el intervalo entre los potenciales de acción y disminuirán la frecuencia cardíaca.

Una característica de las células automáticas Na^+-dependientes es que cuando se las estimula a una frecuencia superior a la suya, tanto la inclinación de la fase 4 como la frecuencia de disparo disminuyen. Esta característica se denomina supresión por sobreestimulación (*overdrive suppression*). En condiciones fisiológicas las células del nodo SA presentan una frecuencia mayor a las de las restantes células automáticas (Tabla 33.1), actuando, por tanto, como el marcapaso que determina la frecuencia cardíaca; las restantes células automáticas actúan como marcapasos latentes o subsidiarios. Debido a su mayor frecuencia de disparo (60-80 latidos/min), los impulsos generados en el nodo SA alcanzan y despolarizan las restantes células automáticas, antes de que su fase lenta de despolarización diastólica haya alcanzado el nivel del potencial umbral, e impiden que despolaricen al miocardio.

Marcapasos artificiales

Cuando se bloquea de forma súbita la actividad automática (parada cardíaca) o se bloquea su propagación (p. ej., tras bloqueo AV completo), es posible inducir la contracción de las células cardíacas y mantener la circulación sanguínea mediante la implantación de un marcapasos que permite la estimulación artificial de las aurículas y/o de los ventrículos a través de unos electrodos que se conectan a una batería implantada subcutáneamente.

REFRACTARIEDAD

Si aplicamos un estímulo al comienzo de la contracción, el corazón no genera una segunda respuesta contráctil, mientras que si el estímulo se aplica durante la diástole sí es posible inducir una respuesta contráctil. Es decir, la célula cardíaca que ha generado un potencial de acción es incapaz durante un cierto tiempo de generar un nuevo potencial de acción, independientemente de la intensidad del estímulo aplicado. A este período de tiempo se le denomina *período refractario*.

En las células que generan potenciales de acción Na^+-dependientes, el período refractario viene determinado por la cinética de reactivación de los canales de Na^+ (Fig. 33.3*B*). Los canales de Na^+ se activan durante la fase 0, pero se inactiva al cabo de 0.5-2 ms. Los canales que se encuentran en estado inactivo no permiten la entrada de Na^+ y permanecen en este estado hasta el comienzo de la fase 3 del potencial de acción, cuando el potencial de membrana alcanza valores negativos a –50 mV. Si representamos la magnitud de la corriente de Na^+ frente al nivel de membrana al que se genera el potencial de acción cardíaco, podemos construir la denominada curva de inactivación de los canales de Na^+ (Fig. 33.3*A*). En ella podemos observar que la I_{Na} alcanza valores máximos a –90 mV y disminuye gradualmente al despolarizar la membrana, de tal forma que cuando el E_m alcanza valores $\leq$ -60 mV los canales se encuentran totalmente inactivados y no es posible generar I_{Na}. Es decir, la despolarización del E_m inactiva los canales de Na^+ y los hace no conductores.

Como consecuencia, las células cardíacas que generan potenciales de acción Na^+-dependientes no podrán generar una nueva respuesta propagada hasta que el Em no se haya repolarizado hasta valores más negativos a -60 mV (Fig. 33.3*B*). Este período de tiempo en el cual la célula no es capaz de generar un potencial de acción propagado en respuesta a un estímulo supraumbral y permanece inexcitable recibe el nombre de **período refractario absoluto**. A medida que la célula se repolariza entre –60 y –90 mV, los canales de Na^+ se reactivan paulatinamente, es decir, pasan del estado inactivo al de reposo, desde donde pueden volver a activarse-abrirse; por lo tanto, al final de la repolarización la I_{Na} disponible aumenta y la excitabilidad se recupera de forma progresiva. Así, a medida que la célula se repolariza, existe un período de tiempo, denominado período refractario efectivo, durante el cual un estímulo supraumbral puede producir una respuesta local, pero no un potencial de acción propagado. El período refractario efectivo se sigue de otro período de tiempo durante el cual un estímulo ya es capaz de inducir un potencial de acción propagado. A este período se le

denomina **período refractario relativo**. Durante el período refractario relativo, los canales de Na^+ aún no se han reactivado por completo, por lo que si en este momento se genera un potencial de acción prematuro, éste va a presentar menor amplitud y una duración más corta que los potenciales de acción generados cuando la célula se ha repolarizado por completo y recuperado su excitabilidad. Estos potenciales de acción prematuros se propagan más lentamente y presentan un bajo factor de seguridad, por lo que su conducción puede bloquearse, facilitando la aparición de arritmias por reentrada (véase más adelante). La duración del período refractario cardíaco varía con la del potencial de acción, de tal forma que, en condiciones fisiológicas, la recuperación de la excitabilidad cardíaca tiene lugar cuando la célula se repolariza por completo. Los fármacos que prolongan el tiempo que los canales de Na^+ tardan en reactivarse (antiarrítmicos, anestésicos locales) incrementan la duración del período refractario más allá de lo que dura el potencial de acción cardíaco. La isquemia cardíaca, al despolarizar el E_m y prolongar la reactivación de la I_{Na}, también aumenta la duración del período refractario cardíaco.

La duración del período refractario determina la máxima frecuencia de estimulación auricular y ventricular. La duración del potencial de acción y del período refractario en las células auriculares es menor que en las ventriculares (150 frente a 250-300 ms), y en éstas es menor que en las células de Purkinje, lo que explica que la frecuencia de los ritmos supraventriculares rápidos (p. ej., flúter o aleteo y fibrilación auriculares) sea mayor que la de los ventriculares. El período refractario, además, protege al corazón de las frecuencias muy rápidas, que impiden una relajación completa del músculo cardíaco y que, al disminuir la distensibilidad ventricular, pueden interferir con su función de bomba. Finalmente, y puesto que la duración del período refractario (170-330 ms) excede al tiempo de propagación del impulso cardíaco, un impulso que parte del nodo SA sólo podrá estimular una única vez al miocardio. Es decir, en condiciones fisiológicas la larga duración del período refractario cardíaco impide la reentrada del impulso cardíaco.

En los nodos SA y AV el período refractario excede la duración del potencial de acción, por lo que no es posible generar un nuevo potencial de acción propagado hasta incluso después de que la célula se ha repolarizado por completo. Este fenómeno, denominado **refractariedad posrepolarización**, es debido a que los canales de Ca^{2+} tardan 100-300 ms en reactivarse. El hecho de que el nodo AV presente un período refractario prolongado representa un mecanismo protector que en presencia de ritmos supraventriculares rápidos impide que aparezcan aumentos muy marcados de la frecuencia ventricular, que podrían poner en peligro la función de la bomba ventricular. En pacientes con fibrilación auricular, las aurículas laten a frecuencias superiores a 330/min, mientras que los ventrículos laten a una frecuencia inferior a 160/min, ya que se produce un bloqueo 2:1 ó 3:1 de la conducción a través del nodo AV.

PROPAGACIÓN DEL IMPULSO CARDÍACO

En condiciones fisiológicas, los impulsos generados en el nodo SA se propagan sin disminución alguna hasta que todas las células cardíacas son excitadas (Tabla 33.1). A esta propiedad de las células cardíacas de responder o no con la excitación de todas sus células cuando se les estimula se denomina **respuesta todo o nada**. Desde el nodo SA la excitación difunde radialmente hacia la aurícula derecha a una velocidad de 0.3 m/s. Sin embargo, la conducción hacia la aurícula izquierda y el nodo AV se realiza a una mayor velocidad (1 m/s) a través de tres tractos internodales: a) el anterior, que sale de la zona izquierda del nodo SA, se bifurca en el haz de Bachmann, sigue la banda interauricular y se ramifica en la aurícula izquierda facilitando la contracción casi sincrónica de ambas aurículas, y en otra rama que discurre por debajo del tabique interauricular para contactar por la parte superior del nodo AV; b) el medial (haz de Wenckebach), que sale del borde posterolateral del nodo SA y pasa por detrás de la vena cava inferior hasta llegar al tabique interauricular, a través del cual contacta con el nodo AV; c) el posterior (haz de Thorel), que sale del margen posterior del nodo SA y sigue la cresta terminal, alcanzando el borde superior derecho del nodo AV.

Al cabo de 30-50 ms, el impulso cardíaco alcanza el nodo AV, que se localiza en la pared septal de la aurícula derecha, justo por detrás de la inserción de la valva septal de la válvula tricúspide. La velocidad de conducción a través del nodo AV es muy lenta (0.01-0.05 m/s), como corresponde a células de menor tamaño que las musculares auriculares, que generan potenciales de acción Ca^{2+}-dependientes y en las que las uniones estrechas son escasas (véase más adelante). De hecho, la conducción a través de esta pequeña estructura tarda 100-130 ms. Esta lenta propagación explica el intervalo PR del ECG y permite que la contracción auricular participe en el proceso de llenado ventricular antes de que los ventrículos se contraigan.

Las aurículas se encuentran separadas de los ventrículos por una barrera fibrosa que impide el paso de impulsos entre ambas estructuras si no es a través del nodo AV. Sin embargo, en algunos pacientes existen tractos anatómicos (haz de Kent, haces de Mahaim proximal y distal, células aurículo-His de Brechenmacher) que permiten el paso de impulsos de aurículas a ventrículos y viceversa, dando lugar a anomalías de la conducción intracardíaca que genéricamente se denominan *síndromes de preexcitación*.

Unos 160 ms después de comienzo de la onda P, el impulso pasa a las fibras de transición y, finalmente, al sistema de His-Purkinje, que presenta múltiples uniones estrechas y a través del cual el impulso se conduce rápidamente (2-4 m/s). El haz de His se bifurca en una rama derecha y varias izquierdas, que discurren a ambos lados del septo interventricular y acaban ramificándose en fibras de Purkinje, que son las que establecen contacto con la superficie endocárdica del músculo ventricular, a través

del cual el impulso se conduce más lentamente (0.3-1 m/s). La rama derecha pasa por debajo de la valva septal de la válvula tricúspide, sigue por la banda moderadora y finaliza en el músculo papilar anterior, siendo la encargada de la activación del ventrículo derecho. La rama izquierda se subdivide en dos grandes fascículos: a) el anterosuperior, que activa la porción superior del tabique interventricular y la porción anterolateral y superior de la pared libre del ventrículo izquierdo, y b) el posteroinferior, que acaba en el músculo papilar posterior y activa los dos tercios inferiores del tabique y la pared libre del ventrículo izquierdo.

La activación ventricular se inicia en tres zonas del ventrículo izquierdo: la pared anterior paraseptal alta, el tercio medio del tabique interventricular, y el área paraseptal posterior. Desde aquí, el impulso difunde a la pared libre del ventrículo izquierdo, que se activa en casi su totalidad en 15-20 ms, con excepción de la zona posterobasal y del ápex, que se activan al cabo de 25-30 ms. La conducción desde la superficie endocárdica hasta la epicárdica requiere otros 30 ms. La activación del ventrículo derecho se inicia 5-15 ms después de la del izquierdo, siendo la primera zona en activarse la base del músculo papilar anterior, desde donde el impulso se propaga al tabique interventricular y a la pared libre. Las últimas zonas en activarse son el cono pulmonar y el área posterobasal del ventrículo derecho, que lo hacen 60-70 ms después del inicio de la activación septal. La rápida velocidad de conducción intraventricular (0.3-4 m/s) tiene como función permitir que ambos ventrículos se contraigan de forma sincrónica en un corto espacio de tiempo, algo esencial para que el corazón realice la función de bomba de forma eficaz.

En situaciones patológicas (postinfarto de miocardio), el impulso cardíaco se propaga más lentamente, lo que permite que los ventrículos se contraigan de forma asincrónica; esto se traduce en una disminución de los volúmenes sistólico y minuto cardíacos.

Acoplamiento eléctrico de las células cardíacas

Los miocitos cardíacos están unidos entre sí por los discos intercalares, que permiten el acoplamiento eléctrico, y por los desmosomas, uniones especializadas que facilitan el acoplamiento excitación-contracción. Estas uniones facilitan que el miocardio funcione como un sincitio funcional.

El acoplamiento eléctrico célula-célula desempeña un papel fundamental en la sincronía y propagación de la actividad eléctrica cardíaca. Este acoplamiento se realiza a través de uniones de baja resistencia (1-3 Ωcm^2), es decir, casi 700 veces menor que la de la resistencia externa de la membrana, a las que se denomina "uniones estrechas" o *gap junctions*. A este nivel, la distancia entre las células es de tan sólo 30 nm, existiendo canales hidrofílicos de 10 nm de diámetro que conectan el citoplasma de dos células adyacentes y permiten el paso de moléculas neutras o cargadas negativamente con un peso molecular inferior a 1200 D. En condiciones fisiológicas, la resistencia longitudinal o intracelular, determinada por las uniones estrechas y el citoplasma, es mínima, lo que permite un acoplamiento célula-célula que facilita la propagación sincrónica del impulso cardíaco.

La permeabilidad iónica a través de las uniones estrechas disminuye cuando aumenta la concentración de Ca^{2+} intracelular o disminuye el pH intracelular, cambios que tienen lugar durante la isquemia cardíaca. La probabilidad de apertura de los canales de las uniones estrechas disminuye en presencia de fármacos (digoxina, alcoholes o dinitrofenol, que inhibe la fosforilación oxidativa), hipoxia o soluciones hiperosmolares; todas estas situaciones producen un desacoplamiento célula-célula que disminuye, o incluso bloquea, la propagación del impulso cardíaco. En áreas de infarto, el cierre de estos canales impide el paso de corriente y de metabolitos hacia las células sanas adyacentes, limitando la extensión del área de necrosis. Por el contrario, los fármacos que aumentan la concentración intracelular del AMPc incrementan el acoplamiento celular y la velocidad de conducción intracardíaca.

Las células de los nodos SA y AV presentan pocas uniones estrechas, lo que explicaría la lenta velocidad de conducción (0.02-0.05 m/s), así como la fácil aparición de bloqueos a nivel de estas estructuras. Por el contrario, las uniones estrechas son muy abundantes en las células del sistema de His-Purkinje, donde la velocidad de conducción es muy rápida (1-4 m/s).

Características de la propagación del impulso cardíaco

La propagación del impulso cardíaco es un fenómeno complejo que depende no sólo del tipo, tamaño, orientación y geometría de las células cardíacas, sino también de las propiedades activas y pasivas de la membrana. Las propiedades activas están determinadas por los mecanismos iónicos dependientes de voltaje y tiempo, responsables de la génesis del potencial de acción cardíaco. Por otro lado, y dado que la conducción del impulso cardíaco se realiza mediante circuitos locales que fluyen desde una célula excitada hasta las vecinas que se encuentran en reposo, la propagación del impulso cardíaco dependerá también de los factores que determinan el potencial de reposo, el acoplamiento intercelular y las propiedades de cable de la membrana (resistencia y capacitancia), esto es, de las propiedades pasivas de la membrana. La membrana de la célula cardíaca se ha equiparado a un condensador y una resistencia colocados en paralelo. Un condensador, porque es un medio dieléctrico que separa dos medios conductores (los espacios extracelular e intracelular) y una resistencia, porque dispone de conductores especializados para el flujo iónico (los canales iónicos).

En condiciones fisiológicas, el impulso generado en el nodo SA se propaga electrónicamente a las células auriculares vecinas que se encuentran en reposo y son excitables, desplazando su potencial de membrana hasta el potencial

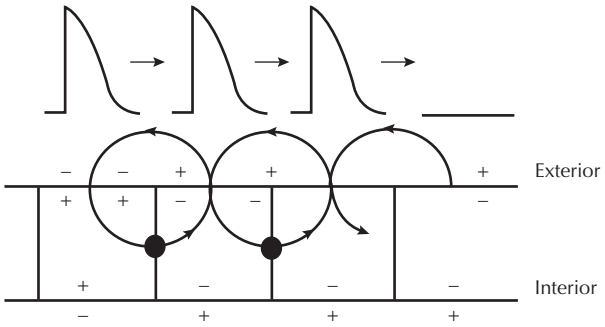


Figura 33.5. Representación esquemática de la propagación del potencial de acción. En la parte superior se representa la propagación del potencial de acción y en la inferior los circuitos de corriente responsables de la misma. Las flechas indican la dirección del flujo de corriente y los puntos negros las uniones estrechas entre cada una de las células.

umbral. Cuando esto sucede, los canales de Na^+ se activan y se produce una entrada masiva de Na^+ en la célula, por lo que la porción de la membrana activada-despolarizada tendrá un E_m más positivo que las zonas vecinas en reposo. Se establece así la fuerza electromotriz necesaria para el flujo de corriente a lo largo de la célula cardíaca, que desplazará electrotónicamente un nuevo segmento de la membrana hacia el potencial umbral; cuando esto sucede se genera un nuevo potencial de acción que a su vez despolarizará electrotónicamente las células vecinas hasta el potencial umbral produciendo un nuevo potencial de acción, y así sucesivamente. De esta forma el potencial de acción va despolarizando zonas adyacentes y se propaga a través del miocardio (Fig. 33.5).

El factor de seguridad es una medida de la capacidad del potencial de acción propagado para desplazar el potencial de membrana de la célula vecina hasta el potencial umbral, y con ello generar un nuevo potencial de acción, y asegurar así la propagación del impulso cardíaco. Cuanto mayor sea la amplitud de la I_{Na} generada durante el potencial de acción cardíaco, tanto mayor será el margen de seguridad para la propagación del impulso cardíaco. Por ello, el factor de seguridad es mayor en las células que presentan un potencial de membrana más electronegativo y generan potenciales de acción rápidos Na^+-dependientes (p. ej., el sistema de His-Purkinje) que en aquellas que se encuentran parcialmente despolarizadas y generan potenciales de acción de menor amplitud ("rápidos deprimidos") o potenciales de acción lentos. Los potenciales de acción "rápidos deprimidos" se generan en células cardíacas procedentes de zonas isquémicas o parcialmente despolarizadas (E_m = -70 a –60 mV); en estas circunstancias, la fase 0 de rápida despolarización es debida a la activación de la I_{Na}, pero la magnitud de esta corriente es mucho menor que la que presentan las células cardíacas con un potencial de reposo normal. Tanto los potenciales de acción rápidos deprimidos como los potenciales de acción lentos carecen de la capacidad de despolarizar la membrana adyacente hasta el potencial umbral, por lo que se producirá una respuesta subumbral o local y la propagación del impulso cardíaco quedará bloqueada. Esto explica que aparezcan con relativa facilidad retrasos de la conducción e incluso bloqueos de la propagación del impulso cardíaco a nivel del nodo AV. Igualmente, en todas las circunstancias en las que la I_{Na} está parcialmente inhibida (potenciales de acción rápidos deprimidos), disminuye el margen de seguridad y aparecen con facilidad cuadros de bloqueo de la propagación del impulso cardíaco. Esto es lo que sucede en presencia de hiperpotasemia, cardiopatía isquémica o altas dosis de fármacos que bloquean la I_{Na} (antiarrítmicos del grupo I o anestésicos locales).

Propagación anisotrópica del impulso cardíaco

En la célula cardíaca la velocidad de conducción y el margen de seguridad para la propagación dependen no sólo de las propiedades activas y pasivas de la membrana, sino también de la geometría celular. El músculo cardíaco es anisotrópico, es decir, sus propiedades biofísicas y anatómicas varían según la dirección de sus fibras. De hecho, en condiciones en las que las propiedades activas de la membrana permanecen estables, la conducción en dirección paralela a la orientación de la fibra (longitudinal) es al menos 3-5 veces más rápida que en sentido perpendicular al eje de la célula cardíaca.

Paradójicamente, en sentido longitudinal la rápida velocidad de conducción se asocia a un menor margen de seguridad de propagación, mientras que en sentido transversal, aunque la velocidad de conducción es lenta, el margen de seguridad para la propagación es mayor que en sentido longitudinal. Por tanto, y aunque la velocidad de conducción es más rápida en sentido longitudinal, al ser el factor de seguridad menor es posible observar que la conducción disminuye y se bloquea en sentido longitudinal, mientras que persiste en sentido transversal, en el que el margen de seguridad es mayor.

La menor velocidad de conducción en sentido transversal ha sido explicada con base en una distribución anisotrópica de las uniones estrechas, de tal forma que en sentido longitudinal su número es mayor y su distribución homogénea, lo que permite un mayor acoplamiento entre dos células vecinas y una propagación continua del impulso cardíaco. En sentido transversal el número de uniones estrechas es más escaso y su distribución desigual, lo que conduce a un acoplamiento intercelular discontinuo.

Control vegetativo de la función cardíaca

En el adulto normal, la frecuencia cardíaca en reposo es de unos 60-75 latidos/min, si bien este valor es más elevado en el feto (140-160 latidos/min) y en los niños y disminuye hasta los 40-45 latidos/min en deportistas muy entrenados. Aunque la iniciación del impulso cardíaco es miógena y se mantiene tras colocar el corazón en una solu-

ción fisiológica, el tono vegetativo ejerce una importante modulación tanto de la frecuencia como de la contractilidad cardíacas. La actividad automática del nodo SA está bajo control vegetativo, y en condiciones fisiológicas predomina el tono parasimpático-vagal.

Control simpático. Los nervios simpáticos cardíacos se originan en los segmentos torácicos superiores (T1-T6) y en los dos últimos segmentos cervicales de la médula espinal, atraviesan los ganglios paravertebrales de la cadena simpática torácica y hacen sinapsis con neuronas posganglionares, fundamentalmente en los ganglios cervical medio y estrellado. Las fibras posganglionares simpáticas que de ellos parten se unen a las fibras parasimpáticas para formar el plexo cardíaco y se distribuyen de forma homogénea por todo el corazón.

La noradrenalina liberada por estos nervios, así como la adrenalina circulante liberada desde la médula adrenal, estimula los receptores β_1-adrenérgicos cardíacos, lo que se traduce en un aumento de la I_{Ca} e I_f, produciendo: 1) un aumento de la inclinación de la fase 4 y de la frecuencia de disparo del nodo SA y de los marcapasos ectópicos, 2) un incremento de la contractilidad y de la velocidad de relajación, 3) un aumento de la excitabilidad y velocidad de conducción intracardíaca, y 4) un acortamiento del período refractario y un aumento de la velocidad de conducción a través del nodo AV, facilitando el paso de los impulsos de la aurícula al ventrículo. Casi todas estas acciones son consecuencia del aumento de la I_{Ca} que las catecolaminas producen y pueden inhibirse tras la administración de antagonistas de los receptores β-adrenérgicos.

En situaciones en las que aumenta el tono simpático (estrés, ansiedad) la frecuencia cardíaca puede acelerarse hasta los 100 latidos/min, mientras que durante el ejercicio físico intenso puede alcanzar los 180 latidos/min.

Control parasimpático. Las fibras parasimpáticas preganglionares cardíacas se originan en el núcleo dorsal del vago del bulbo raquídeo, viajan con el nervio vago y hacen sinapsis con las células ganglionares cardíacas que se localizan en la grasa epicárdica cerca de los nodos SA y AV. Las fibras posganglionares se localizan en la superficie epicárdica o en las paredes de la aurícula. Las fibras preganglionares del vago derecho inervan fundamentalmente la aurícula derecha y el nodo SA, mientras que las del vago izquierdo inervan el nodo AV; la inervación parasimpática de los ventrículos es escasa y su función no es bien conocida. La acetilcolina liberada desde los terminales nerviosos vagales estimula los receptores muscarínicos M2 localizados en la membrana de las células cardíacas y activa una corriente de salida de K^+ [$I_{K(Ach)}$] que hiperpolariza el E_m y desplaza el potencial umbral hacia valores menos negativos; además, la acetilcolina inhibe la I_{Ca}, en particular, cuando esta corriente ha sido previamente activada por la estimulación simpática.

Estas acciones explican por qué la acetilcolina: 1) hiperpolariza el potencial diastólico máximo y aplana la inclinación de la fase 4 en las células del nodo SA y de los marcapasos ectópicos supraventriculares, reduciendo su frecuencia de disparo. Tras la sección de ambos nervios vagos o la administración de atropina (fármaco que bloquea las acciones cardíacas de la acetilcolina), la frecuencia sinusal aumenta hasta 100 latidos/min, lo que indica que en reposo el nervio vago ejerce una acción inhibitoria sobre el nodo sinoauricular disminuyendo la frecuencia cardíaca. Igualmente, durante el sueño aumenta el tono vagal y la frecuencia cardíaca disminuye en unos 10-20 latidos/min. 2) Reduce la contractilidad auricular (muy poco la ventricular), 3) acorta la duración del potencial de acción y del período refractario de las fibras auriculares, y 4) prolonga el período refractario y disminuye la velocidad de conducción a través del nodo AV, facilitando la aparición de bloqueos de la conducción a este nivel.

A diferencia de la estimulación simpática, cuyas acciones aparecen y desaparecen lentamente, las acciones de la acetilcolina aparecen de forma casi inmediata (latencia < 100 ms) y desaparecen muy rápidamente, ya que es hidrolizada casi de forma instantánea por la acetilcolinesterasa. Estas características explican porqué el tono parasimpático puede ejercer un control latido-a-latido de la frecuencia y de la conducción AV cardíacas.

Control cerebral. Diversos núcleos talámicos e hipotalámicos (anteriores), así como la corteza cerebral (los lóbulos central y temporal, la corteza motora, promotora y orbitaria o la circunvolución del cíngulo) modifican la contractilidad y la frecuencia cardíacas, y reproducen las respuestas observadas durante el ejercicio físico o las fluctuaciones de la temperatura ambiente.

Control reflejo de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca puede modificarse por vía refleja en respuesta a cambios en la presión arterial, de las presiones intracardíacas o de la respiración.

Los cambios agudos de la presión arterial modifican la actividad de los barorreceptores localizados en los senos carotídeos y el cayado aórtico, y producen cambios en la actividad simpática y vagal cardíaca que alteran la frecuencia cardíaca. Así, un aumento brusco de la presión arterial distiende y activa los barorreceptores que estimulan los centros cardioinhibidores, produciendo una reducción de la frecuencia y contractilidad cardíacas a través de un aumento del tono vagal y una inhibición del tono simpático; lo contrario sucede cuando la presión arterial disminuye.

En 1915, Francis Bainbridge demostró que la infusión de sangre o de solución salina aumentaba las presiones venosa y de la aurícula derecha y la frecuencia cardíaca, incluso aunque la presión arterial no se modificara. Esta respuesta está mediada a través de la estimulación de receptores auriculares localizados alrededor de las desembocaduras de las venas cavas y pulmonares. Los impulsos aferentes se transmiten a través del vago hacia el centro cardioacelerador, lo que se traduce en un aumento del tono simpático que incrementa la frecuencia y contractilidad cardíacas y reduce la presión intraauricular. También se han descrito receptores en el endocardio ventricular, cuya estimulación reduce la frecuencia cardíaca y las resistencias vasculares periféricas.

La frecuencia cardíaca oscila rítmicamente con la frecuencia respiratoria, de tal forma que aumenta durante la

inspiración y disminuye durante la espiración. Estos cambios se asocian a un aumento del tono simpático y una inhibición del tono vagal durante la inspiración y a un aumento del tono vagal durante la espiración. Además, durante la inspiración la distensión de los pulmones estimula receptores pulmonares sensibles al estiramiento que aumentan por vía refleja la frecuencia cardíaca; por otro lado, disminuye la presión intratorácica y aumenta el retorno venoso a la aurícula derecha que se distiende, activando el reflejo de Bainbridge.

Otros factores. La tiroxina, hormona liberada por la glándula tiroides, aumenta la frecuencia cardíaca y facilita las acciones cardíacas de las catecolaminas. Las alteraciones electrolíticas también pueden modificar la frecuencia cardíaca. Así, la hipopotasemia y la hipercalcemia aceleran la frecuencia cardíaca. El aumento del metabolismo (ejercicio físico) y de la temperatura corporal (fiebre) también aceleran la frecuencia cardíaca, mientras que el frío ejerce el efecto contrario. La frecuencia cardíaca también aumenta en presencia de ciertos fármacos (digoxina, agonistas β-adrenérgicos, inhibidores de fosfodiesterasa 3) y en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Alteraciones del automatismo normal

En condiciones fisiológicas, la frecuencia cardíaca es de 60-75 latidos/minuto, considerándose como taquicardia la frecuencia cardíaca superior a los 100 latidos/min y como bradicardia la inferior a 50 latidos/min. Dos son los mecanismos involucrados en la iniciación y/o mantenimiento de los trastornos del ritmo cardíaco: 1) alteraciones en el lugar de formación del impulso cardíaco (alteraciones del automatismo) y/o 2) alteraciones en la secuencia de activación del miocardio (alteraciones de la conducción o reentrada).

Existen circunstancias en las que el marcapasos cardíaco es un tejido distinto del nodo SA. Ello sucede cuando la frecuencia del nodo SA disminuye de forma importante (p. ej., en la enfermedad del nodo SA) o cuando los impulsos que de él parten se bloquean y no alcanzan el nodo AV o el sistema de His-Purkinje (bloqueo AV). En todas estas circunstancias desaparece el fenómeno de supresión por sobreestimulación que el nodo SA ejerce sobre los marcapasos subsidiarios, y aparecen los "latidos o ritmos de escape" nodales o idioventriculares, según que el latido se origine en el nodo AV o en el sistema de His-Purkinje, respectivamente.

El aumento del tono vagal que aparece en pacientes con infarto de miocardio posterior deprime los nodos SA y AV, aumentando la incidencia de bradicardia y de bloqueo AV, efectos que a su vez facilitan la aparición de ritmos ventriculares automáticos. Cuando se suprime de forma brusca la actividad del nodo SA se desenmascaran los marcapasos ectópicos, pero es preciso que transcurran 5-30 s para que disparen de forma rítmica a una frecuencia inferior a la del nodo SA. Durante este período de tiempo los ventrículos no bombean sangre, por lo que el flujo cerebral disminuye de forma súbita y el enfermo pierde el conocimiento; a este cuadro se le denomina **síndrome de Stokes-Adams.**

Otras veces lo que sucede es que la frecuencia de disparo de los marcapasos ectópicos supera la del nodo SA, por lo que aquellos pasan a actuar como marcapasos cardíacos. Ello sucede cuando aumenta el tono simpático (p. ej., en situaciones de estrés, ansiedad, miedo, feocromocitoma), tras la administración de fármacos cardioactivos (digoxina, inhibidores de las fosfodiesterasas), en presencia de alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipercalcemia), en pacientes con cardiopatía isquémica, o tras la distensión de la pared cardíaca, hecho que tiene lugar en enfermos con insuficiencia cardíaca o con dilatación ventricular postinfarto de miocardio.

Automatismo anormal

Todas las células cardíacas, incluidas las musculares auriculares y ventriculares, pueden generar actividad automática (automatismo anormal) cuando son despolarizadas hasta un Em comprendido entre –60 y –50 mV. A este nivel de potencial de membrana la I_{Na} se encuentra inactivada, por lo que la fase 0 de despolarización de estos potenciales de acción automáticos es debida a la activación de la I_{Ca}. La frecuencia de disparo de estos focos automáticos va a ser acentuada por todos aquellos fármacos que incrementan esta corriente iónica (p. ej., catecolaminas, metilxantinas) o por procesos patológicos (miocardiopatías, fibrosis, cardiopatía isquémica) que despolarizan el potencial de membrana, mientras que pueden suprimirse por los fármacos que bloquean la I_{Ca} (verapamilo, diltiazem, dihidropiridinas) y los antagonistas β-adrenérgicos.

Actividad desencadenada

Otra forma de automatismo patológico se asocia a la aparición de despolarizaciones (Fig. 33.6) que aparecen durante la fase 3 del potencial de acción, antes de que la célula se repolarice *pospotenciales precoces*) o durante la fase 4, una vez que la célula se ha repolarizado (*pospotenciales tardíos*). Si estas despolarizaciones alcanzan el potencial umbral podrán generar uno o más potenciales de acción propagados. Los pospotenciales precoces aparecen en presencia de bradicardia, hipopotasemia o cuando se prolonga excesivamente la duración del potencial de acción cardíaco (el intervalo QT del ECG), y son responsables de la aparición de taquicardias polimórficas ventriculares denominadas *torsades de pointes*. Estos pospotenciales son debidos a la activación de la I_{Ca} y se suprimen por acción de los bloqueantes de esta corriente iónica o los bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos, acortando la duración del potencial de acción, acelerando la frecuencia cardíaca con un marcapasos o administrando sales de Mg^{2+}. Los pospotenciales tardíos aparecen cuando aumenta la frecuencia cardíaca o la concentración de

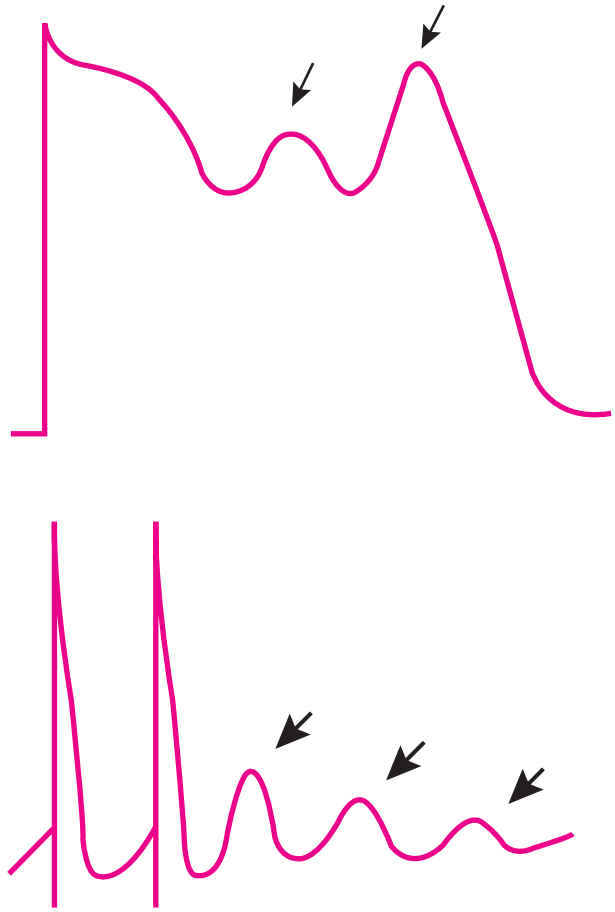


Figura 33.6. La parte superior muestra una representación esquemática de los pospotenciales tempranos y la inferior de los tardíos. Las flechas indican los pospotenciales.

Ca^{2+} intracelular (p. ej., intoxicación digitálica, catecolaminas, hipercalcemia, cardiopatía isquémica) y se atribuyen a la activación de una corriente transitoria de entrada posiblemente de Na^{+}-Ca^{2+}. Estos pospotenciales se suprimen por acción de fármacos antiarrítmicos que bloquean la I_{Na} (desplazan el potencial umbral a valores menos negativos, impidiendo que la despolarización alcance el potencial umbral), o mediante maniobras vagales.

Alteraciones en la conducción: reentrada

En condiciones normales, un impulso generado en el nodo SA muere tras la activación secuencial de las aurículas y los ventrículos, ya que queda rodeado por células que acaba de excitar y que se encuentran en fase de período refractario absoluto. La reentrada implica que un impulso no muere tras la activación completa del corazón, sino que persiste y es capaz de reexcitar dos o más veces al miocardio. Para que se pueda producir la reentrada del impulso éste debe conducirse lentamente alrededor de un obstáculo que no se excita y que puede ser anatómico o funcional. La conducción lenta permitirá que el impulso alcance el punto donde se inició su circulación cuando éste ya haya recuperado la excitabilidad (Fig. 33.7). Así pues, para que exista reentrada es preciso que el tiempo que el impulso tarda en recorrer la vía exceda la duración del PR más largo del circuito. Por tanto, cualquier factor o fármaco que acorte la duración del período refractario (hipoxia, hiperpotasemia, catecolaminas, acetilcolina) y/o deprima la velocidad de conducción intracardíaca facilitará la aparición de arritmias por reentrada. La existencia de áreas de conducción lenta (nodo AV, tejidos isquémicos parcialmente despolarizados) que presentan un bajo margen de seguridad facilita la aparición de bloqueos en la propagación del impulso y crean las condiciones óptimas para la aparición de reentrada. Igualmente, las respuestas prematuras (extrasístoles) inducidas durante la fase 3 del potencial de acción cardíaco, al aparecer a niveles menos negativos de potencial de membrana, presentan una velocidad de conducción más lenta que también facilita la aparición de arritmias por reentrada.

La reentrada parece ser el mecanismo responsable de la mayoría de las taquiarritmias (taquicardia, aleteo y fibrilación) humanas. La frecuencia auricular es inferior a 200 latidos/min en la taquicardia supraventricular, de 200-300 latidos/min en el aleteo y superior a esta cifra en la fibrilación auricular. Por el contrario, en el ventrículo la taquicardia implica la presencia de más de 6 latidos consecutivos de origen ventricular; la frecuencia de esta arritmia es muy variable, y pueda oscilar entre 140 y 180 latidos/min. Cuando se produce una completa desorganización de la actividad eléctrica ventricular hablamos de fibrilación. Durante la taquicardia o la fibrilación ventricular, la contracción de ambos ventrículos es asincrónica

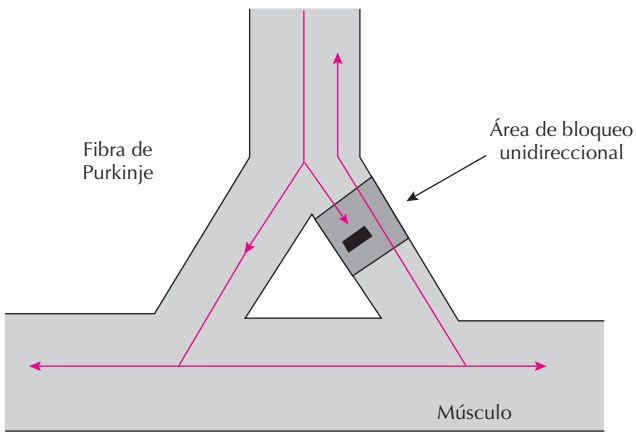


Figura 33.7. Respresentación esquemática de la reentrada del impulso cardíaco en la unión entre una fibra de Purkinje que se bifurca y el músculo ventricular. Tras la aparición de un área de bloqueo unidireccional (zona oscura) en una de las ramas de la fibra de Purkinje, el impulso se conduce por la otra rama y alcanza la zona proximal al área de bloqueo cuando ésta ha recuperado su excitabilidad, por lo que puede conducirse retrógradamente a través de la fibra de Purkinje.

e irregular, produciéndose una marcada reducción del volumen minuto, lo que en el caso de la fibrilación ventricular puede conducir a la muerte del paciente en unos pocos segundos (muerte súbita). El tratamiento de este cuadro exige la cardioversión eléctrica del corazón, es decir, la aplicación de una descarga eléctrica de corriente continua a través de la pared torácica (10-200 W/s), que active todas las fibras cardíacas simultáneamente, volviéndolas refractarias. En estas condiciones, cesa toda estimulación cardíaca durante 3-4 s, al cabo de los cuales el nodo SA u otra estructura automática dirige el corazón.

BIBLIOGRAFÍA

Delpón E, Cosío FG, Caballero R. Fármacos antiarrítmicos. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoaín I, Moro MA (eds.). *Velázquez: Farmacología Básica*. 17ª ed. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2004; 377-396.

Farré J, Moro C. *Arritmias cardíacas: fundamentos y opciones terapéuticas*. Barcelona, Ed. Duples, 1992.

Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE. *The Herat and the cardiovascular system*. 2ª ed. Nueva York, Raven Press, 1991.

Jalife J. *Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician*. Armonk, NY: Futura Publishers, 1998.

Roden D, George A. Structure and function of cardiac sodium and potassium channels. *Am J Physiol* 1997; 27:H511-H525.

Tamargo J. Electrofisiología cardíaca. En: Moro C, Hernández A, García Cosío F (eds.). *Electrocardiografía Clínica*. Madrid, Ed. McGraw Hill Interamericana, 2001; 1-22.

Tamargo J, Valenzuela C. Fármacos antiarrítmicos. En: Flórez J, Armijo J, Mediavilla A (eds.). *Farmacología Humana*. 4ª ed. Barcelona , Masson, 2003; 675-695.

Capítulo 34

Bases fisiológicas del electrocardiograma

Pedro Zarco

- Introducción
- Propiedades eléctricas de la célula en reposo
- Acontecimientos eléctricos durante la activación celular
- Electrocardiografía vectorial
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El electrocardiograma (ECG) es el registro de las diferencias de potencial producidas entre varios puntos de la superficie del organismo por los fenómenos eléctricos que acompañan al latido cardíaco.

Con cada ciclo cardíaco, en el registro electrocardiográfico aparece una serie de deflexiones u ondas. Las ordenadas representan la magnitud del potencial (voltaje) en cada momento durante el latido cardíaco, y las abscisas representan el tiempo. En los trazados habituales el papel está cuadriculado por líneas finas y gruesas. Cada línea fina vertical está separada de la siguiente por un espacio de 1 mm, que equivale a 0.04 s, y cada línea gruesa vertical está separada de la siguiente por un espacio de 5 mm que equivalen a 0.2 s. Cada línea horizontal, fina, separada también por 1 mm de la siguiente, representa 0.1 mV porque la estandarización del aparato se hace de modo que 1 cm (el intervalo entre dos rayas gruesas horizontales) corresponda a un milivoltio.

Cada cuadrícula pequeña de 1 mm de lado corresponde a una unidad Ashman que tiene una altura de 0.1 mV y una base de 0.04 s y por tanto equivale a 0.04 mV/s = 4 μV/s.

Las deflexiones hacia arriba del trazado son positivas, mientras que son negativas las deflexiones hacia abajo. La Figura 34.1 ilustra las denominaciones asignadas a las diversas ondas. La primera deflexión del trazado resulta de la activación auricular y se conoce como onda *P*. Siguiendo a la *P* está el segmento *PQ*. El espacio existente entre el comienzo de la onda P y el comienzo de la activación ventricular señalado por la onda *Q* o la onda *R* se conoce como espacio *PR*, que indica el tiempo que tarda la onda de activación en alcanzar la masa ventricular a través de la musculatura auricular y el tejido específico de conducción. A partir de aquí hay una serie de deflexiones rápidas que corresponden al complejo *QRS* de despolarización ventricular: una deflexión inicial negativa se denomina onda *Q*; la primera deflexión positiva, vaya o no precedida por la onda *Q*, se conoce como onda *R*; la deflexión negativa que la sigue se denomina onda S. Si existe una segunda deflexión positiva siguiendo la onda S se designa como onda *R′*, y si hay otra deflexión negativa siguiendo a *R′* se llama *S′*. Si todo el complejo ventricular es negativo se conoce como onda *QS*. En la nomenclatura del complejo de despolarización ventricular *QRS*, de vez en cuando se emplean letras minúsculas y mayúsculas, respectivamente; así por ejemplo: *qRs* indica una onda R dominante precedida y seguida de pequeñas deflexiones negativas.

Siguiendo al complejo *QRS* suele suceder un intervalo isoeléctrico, denominado segmento *ST*, que termina en el momento en que comienza la inscripción de la onda *T*, más ancha y de menor voltaje que el complejo *QRS*. La onda *T* está producida por la repolarización ventricular. A veces, después de la onda *T*, se inscribe una pequeña onda *U*. El intervalo *QT* se mide desde el comienzo del complejo *QRS* al final de la onda *T*.

Los fenómenos eléctricos que tenemos que considerar para la comprensión del electrocardiograma son cuatro: 1) propiedades eléctricas de la célula en reposo; 2) acontecimientos eléctricos durante la activación o despolarización; 3) acontecimientos eléctricos durante la repolarización o recuperación, y 4) el campo eléctrico de la fibra muscular durante la activación.

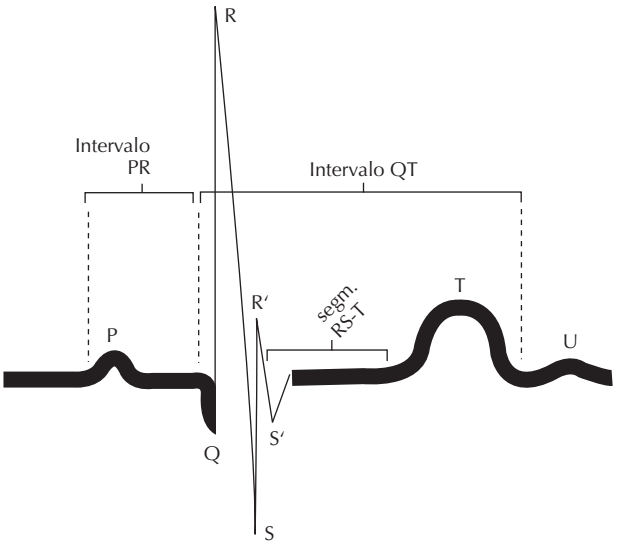


Figura 34.1. Electrocardiograma normal.

PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE LA CÉLULA EN REPOSO

Cuando una célula permanece en reposo, existe una diferencia de potencial a través de la membrana celular, de modo que el interior de la célula es negativo con respecto al exterior. Esto se ha demostrado introduciendo un fino electrodo de vidrio en el interior celular y colocando otro en el exterior; la negatividad eléctrica en el interior celular es, aproximadamente, de 90 mV. Esta diferencia de potencial se conoce como «potencial de reposo» e implica que existe una fuerza electromotriz a través de la membrana. Una célula en estas circunstancias se dice que está «polarizada» (Fig. 34.2).

La razón de esta diferencia de potencial radica en la diferencia en el reparto electrolítico intracelular y extracelular. Con respecto al potasio (K), la concentración del

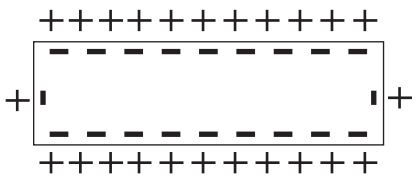


Figura 34.2. Polaridad de la célula cardíaca en reposo.

potasio intracelular es aproximadamente de 150 mM/L, mientras que la concentración exterior es de 2.7 mM/L. Esta fuerza o gradiente químico tenderá a permitir la salida de potasio desde la célula al espacio extracelular, pero el potasio no abandona la célula o lo hace en mínima cuantía, porque las proteínas intracelulares crean un gradiente eléctrico de sentido contrario, que origina una situación de equilibrio definida por la ecuación de Nernst:

$$E_k = \frac{RT}{F} \text{ Ln } \frac{(K)_i}{(K)_i}$$

donde E_k es el potencial de equilibrio del potasio; R la constante de los gases; T la temperatura absoluta; F la constante de Faraday, y $(K)_i$ y (K)e, la concentración del potasio intracelular y extracelular.

Aunque la membrana celular es permeable al potasio y relativamente impermeable a otros iones, en particular al sodio (Na), éste «gotea» hacia el interior de la célula porque su gradiente químico es inverso al del potasio (140 mM de sodio en el exterior frente a 14 mM en el interior de la célula). Para mantener el estado de equilibrio existe la bomba Na/K que, al consumir energía (ATP), expulsa activamente sodio e introduce potasio.

En resumen, el potencial de reposo viene determinado por la difusión de potasio al exterior a través de su gradiente de concentración, pero está mantenido por una ATPasa que expulsa el sodio que gotea al interior. Las células de trabajo mantienen una negatividad intracelular de unos -90 mV y las células marcapaso del nodo sinusal de unos -60 mV.

ACONTECIMIENTOS ELÉCTRICOS DURANTE LA ACTIVACIÓN CELULAR

Potencial de acción

La corriente eléctrica en los sistemas biológicos se realiza por medio de iones, como el Na^+, el K^+, o el Ca^{2+}, los cuales se mueven en respuesta a un gradiente químico (concentración) y a un campo eléctrico.

En el corazón normal el estímulo parte del nodo sinusal y se difunde a través de las aurículas y el tejido específico de conducción ventricular hasta la masa ventricular. Cuando el estímulo alcanza una célula, el potencial de membrana se desplaza hacia el nivel del potencial umbral (se hace menos negativo), momento en el cual se inicia una serie de cambios de potencial (potencial de acción).

Una vez que se alcanza el potencial umbral, la membrana se despolariza rápidamente e invierte su polaridad (fase 0), haciéndose el interior positivo en unos 30 mV. Esta inversión de polaridad no se mantiene, y se sigue de una rápida repolarización (fase l), la cual continúa luego a un ritmo más lento durante el plateau (fase 2), hasta, que después se acelera durante la fase 3 y alcanza el potencial de reposo. En la diástole (fase 4), el potencial de membrana es estable en las células de trabajo, mientras que en las células marcapaso el potencial de reposo disminuye lentamente (fase A de lenta despolarización diastólica).

Dos de las características del potencial de acción cardíaco que acabamos de describir son: 1) la rápida despolarización del potencial de membrana, y 2) la larga duración del potencial de acción con respecto a otros tejidos, como el nervio o el músculo esquelético. Las fases del potencial de acción cardíaco se estudian en el Capítulo 33.

El campo eléctrico de la célula cardíaca durante la activación: el dipolo cardíaco

Acabamos de considerar la actividad eléctrica de una célula en reposo (célula polarizada), en la fase de activación (despolarización) y en la fase de recuperación (repolarización). Imaginémonos ahora una fibra muscular compuesta de seis unidades celulares sumergidas en un medio conductor. En el apartado anterior habíamos supuesto que la activación ya no es instantánea, sino que pasa de una célula a otra sucesivamente. Si aplicamos un estímulo en el extremo A de la fibra muscular, la activación progresa hasta el extremo C en forma de onda (Fig. 34.3), de lo cual podemos deducir que la activación de la fibra muscular consiste en una positividad intracelular (inversión de la polarización) que progresa de una célula a otra. Pero este fenómeno tiene lugar en la intimidad celular y, por tanto, no es posible evaluarlo. Si se coloca un galvanómetro en el electrodo explorador conectado a la fibra muscular y el electrodo indiferente lejos, en el medio en que está sumergida la fibra muscular, no se registra ninguno de los acontecimientos eléctricos intracelulares relacionados con la activación, porque la membrana celular es una barrera absoluta e infranqueable de la intimidad celular.

En cambio, en la Figura 34.4 podemos observar que la positividad intracelular se acompaña de negatividad extracelular que progresa de célula en célula. Por tanto, en el medio extracelular podemos imaginar la corriente de

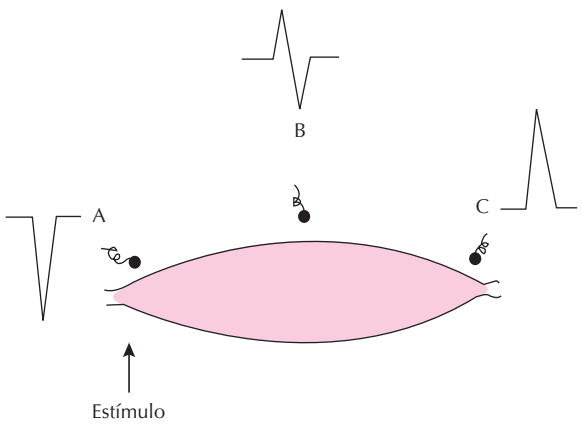


Figura 34.3. Curva del proceso de activación de una fibra muscular obtenida desde tres puntos distintos con un galvanómetro.

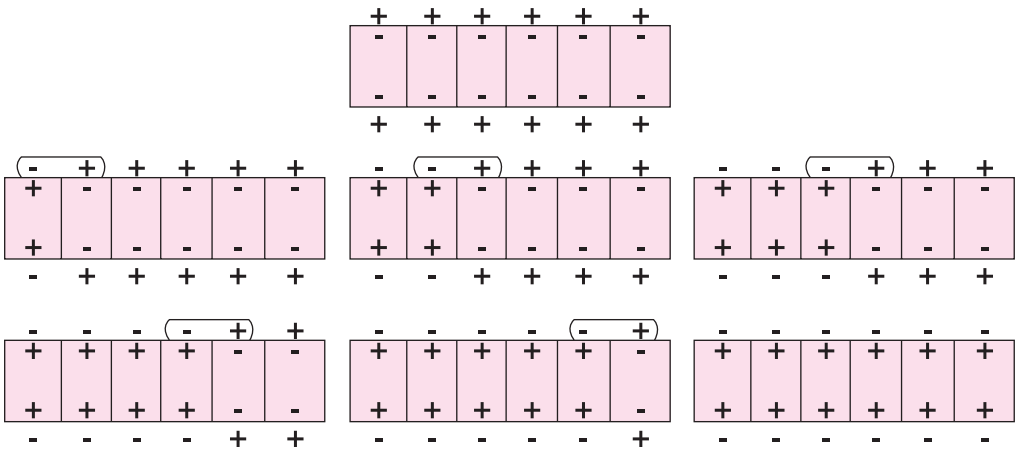


Figura 34.4. Activación (despolarización) de una fibra muscular.

activación como si fuera un dipolo, con un frente positivo y una cola negativa, que corriera a lo largo de la fibra muscular. Este dipolo va a crear un campo eléctrico en el medio conductor, y la electrocardiografía consiste, precisamente, en el registro de las diferencias de potencial en dicho campo; es decir, la electrocardiografía no es el registro de los potenciales de acción intracelulares, sino el registro del campo eléctrico extracelular creado por la activación intracelular. Hoy día los verdaderos potenciales de acción se pueden estudiar introduciendo electrodos intracelulares y su trazado se denomina electrograma, cuya suma da origen al electrocardiograma.

Un dipolo consiste en una carga positiva y otra negativa, de igual magnitud, separadas por una pequeña distancia. Un par de cargas colocadas de esta manera crean un campo eléctrico cuyas líneas de fuerza se distribuyen tal como se muestra en la Figura 34.5.

Si imaginamos que la onda de activación progresa a lo largo de la fibra muscular, se crea una corriente eléctrica que fluye a través del medio desde las porciones no activadas hacia las activadas, como indica la Figura 34.6. En realidad, la corriente eléctrica es la emisión de electrones desde el polo negativo o cátodo al polo positivo o ánodo, pero convencionalmente se considera lo contrario, es decir, fluyendo del polo positivo al polo negativo.

Curva normal de la onda de activación

Resumiendo los párrafos anteriores, podemos afirmar que la onda de activación intracelular, desde el ambiente extracelular que rodea al tejido excitable, se puede considerar como la cresta de una onda precedida por un polo positivo (frente) y seguida de un polo negativo (cola). El proceso de activación se puede representar como un vector con una dirección y un sentido que nos indica la orientación de la activación y cuyo símbolo es una flecha.

Supongamos una fibra muscular sumergida en un medio conductor homogéneo y extenso. Un electrodo de un galvanómetro se coloca lo más lejos posible en el medio conductor, de modo que la influencia del campo eléctrico creado por la activación muscular sea despreciable: éste es el electrodo indiferente conectado al polo negativo del galvanómetro. El otro electrodo o electrodo explorador, conectado al polo positivo del galvanómetro, se coloca seriadamente en los puntos *A*, *B* y *C* de la superficie de la fibra muscular (Fig. 34.3). Cuando se estimula el músculo en su extremo izquierdo las curvas registradas

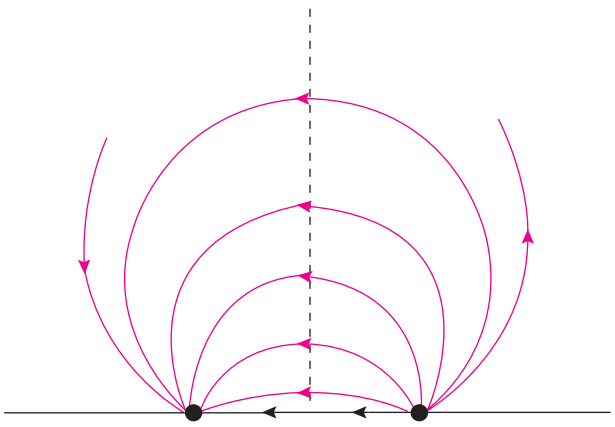


Figura 34.5. Campo eléctrico de un dipolo.

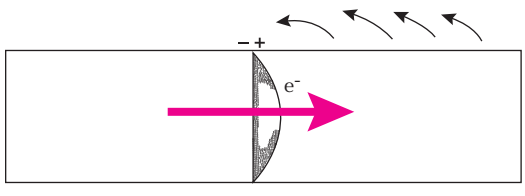


Figura 34.6. Corriente eléctrica de la onda de activación.

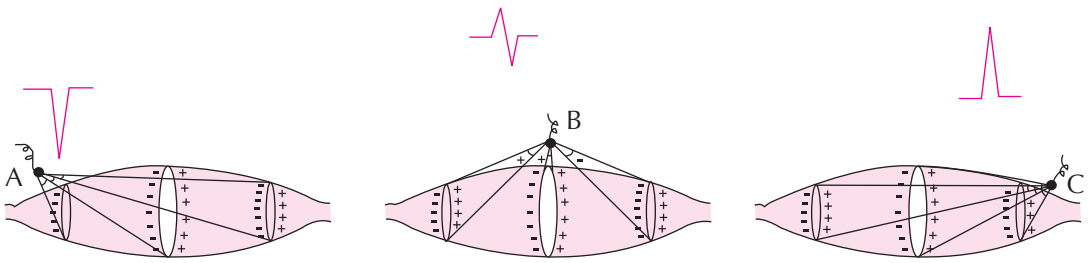


Figura 34.7. La misma figura anterior con dipolos de activación.

por el galvanómetro en los tres puntos respectivos son radicalmente diferentes. En *A*, la curva es completamente negativa; en *B*, es bifásica (de tipo + -); y en *C*, es enteramente positiva. Si relacionamos las curvas obtenidas con el progreso de los dipolos de activación, vemos que la onda de excitación concebida como un dipolo con un frente positivo y una cola negativa produce un potencial positivo cuando se aproxima a un punto y un potencial negativo cuando se aleja de él (Fig. 34.7).

Si ahora representamos la fuerza electromotriz que acompaña a la contracción muscular como un vector, es decir, como una magnitud con dirección y sentido, vemos también que las variaciones de potencial en un punto son positivas cuando el frente del vector mira hacia dicho punto y negativas cuando el vector se aleja de él, es decir, cuando el punto mira a la cola de dicho vector.

El trazado electrocardiográfico obtenido de la activación de una fibra muscular aislada, como en las figuras anteriores, nos sirve de esquema. La interpretación actual de la electrocardiografía se hace sobre una base vectorial. El electrocardiograma (ECG) es una magnitud escalar, como, por ejemplo, la temperatura, pero para interpretarlo y comprenderlo lo convertimos en una magnitud vectorial; es decir, en una magnitud que tiene dirección y sentido, representada por un vector. En la figura el ECG consta de una deflexión negativa en *A*, una deflexión bifásica en *B* y una deflexión positiva en *C*; esto es el ECG estricto. Pero para comprender el significado de estas deflexiones representamos la activación de la fibra muscular como un vector, con una magnitud proporcional a las variaciones de potencial electrocardiográfico y una dirección (horizontal) y un sentido (de izquierda a derecha). Por otra parte, supuesto el vector de activación, podemos anticipar la forma electrocardiográfica obtenida desde *A*, *B* y *C*. Es decir, todo el juego intelectual de la electrocardiografía consiste en un doble problema: primero, dado un ECG que consiste simplemente en una curva con oscilaciones positivas y negativas (magnitud escalar), convertir dicha curva en vectores que representen la dirección y sentido de la activación ventricular; segundo, dado un vector representativo de la activación ventricular, anticipar su curva electrocardiográfica. La electrocardiografía estricta consiste en el primer apartado, que podríamos denominar electrocardiografía deductiva. De cualquier manera, la interpretación vectorial de la electrocardiografía es una aproximación racional al problema, la más lógica en el estado actual de nuestro conocimiento. La electrocardiografía no consiste tan sólo en memorizar patrones electrocardiográficos correspondientes a un infarto, isquemia o hipertrofia, sino en comprender realmente qué significan dichos patrones y cómo acontece el proceso de activación del corazón en condiciones normales y patológicas.

ELECTROCARDIOGRAFÍA VECTORIAL

Si consideramos la corriente de activación de una fibra muscular como un dipolo representado por un vector, también podemos considerar todas las fuerzas eléctricas del corazón como otro dipolo. En realidad, la activación compleja del corazón da lugar a la aparición de infinitos dipolos que cambian continuamente de magnitud y dirección. Sin embargo, en un instante dado, el galvanómetro registra tan sólo la suma de toda la actividad eléctrica que acontece en ese momento. Es decir, que en un momento cualquiera, las innumerables fuerzas vectoriales de activación del corazón se pueden sumar en un vector único representativo de la activación en ese instante. Este vector único se denomina vector instantáneo o eje eléctrico instantáneo del corazón. Con objeto de una mayor simplicidad, veamos la Figura 34.8. La primera porción que se activa del corazón es la porción media de la masa septal

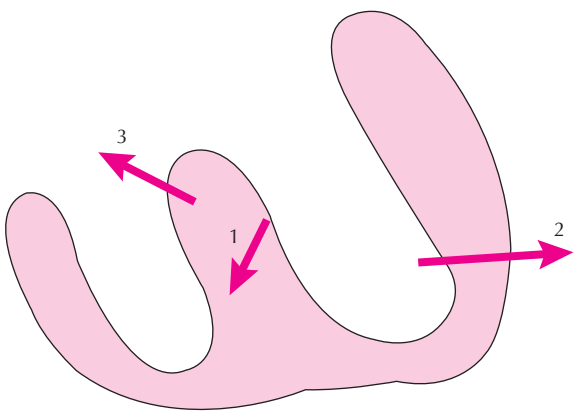


Figura 34.8. Los tres vectores fundamentales de la activación del corazón.

izquierda del tabique interventricular, cuya resultante eléctrica denominamos vector 1, de dirección hacia adelante y hacia la derecha. Un momento después, la despolarización ha progresado a otras regiones ventriculares. En realidad, en cada instante y a medida que diferentes regiones del corazón se despolarizan, el vector resultante tendrá un origen, una magnitud y un sentido distintos, como se señala en la Figura 34.8. Como el fenómeno de la despolarización es enormemente complejo, siguiendo a Tranchesi, sólo hemos numerado tres vectores para resumir el proceso de la activación normal del corazón. El vector 2 corresponde a la activación de la pared libre del ventrículo izquierdo que se dirige hacia la izquierda y hacia atrás, y un poco hacia abajo. El vector 3 se refiere a la activación de las porciones basales del corazón, las últimas activadas, y se dirige hacia la derecha y hacia arriba. El galvanómetro registra los vectores instantáneos resultantes como si se originaran en el mismo punto, en el centro eléctrico del corazón. La Figura 34.9 muestra los vectores representados como si se originara en el punto cero. Si unimos en una línea continua los extremos de cada vector instantáneo obtendremos un asa cerrada denominada vectocardiograma cuyo contorno nos indica los cambios en magnitud y dirección del proceso de la despolarización ventricular.

Es decir, el fenómeno eléctrico de la activación del corazón se puede visualizar como un haz densísimo de vectores instantáneos, del que tomamos tres vectores, los más representativos, para resumir la activación. Si queremos simplificar aún más el problema podemos resumir todo el proceso de activación del corazón por un solo vector, sumando todos los vectores instantáneos: es el vector medio o eje eléctrico medio del corazón (Fig. 34.10). De esta manera, al representar todo el complejo proceso de la activación ventricular por un solo vector, el vector medio, como si fuera el vector de activación de una fibra muscular aislada, estamos en condiciones de sentar las bases de la electrocardiografía.

Electrocardiógrafo

El electrocardiógrafo es un galvanómetro que mide las diferencias de potencial existentes en la superficie del organismo. Consta, en esencia, de una cuerda o hilo conductor delicado y móvil —conectado a un sistema inscriptor—, suspendido verticalmente en un campo magnético. Un alambre prolonga cada extremo de la cuerda constituyendo los electrodos positivo y negativo. Cuando los dos electrodos se aplican a puntos distintos de la superficie del cuerpo forman una derivación.

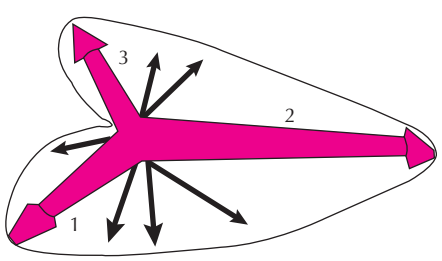


Figura 34.9. Vectocardiograma.

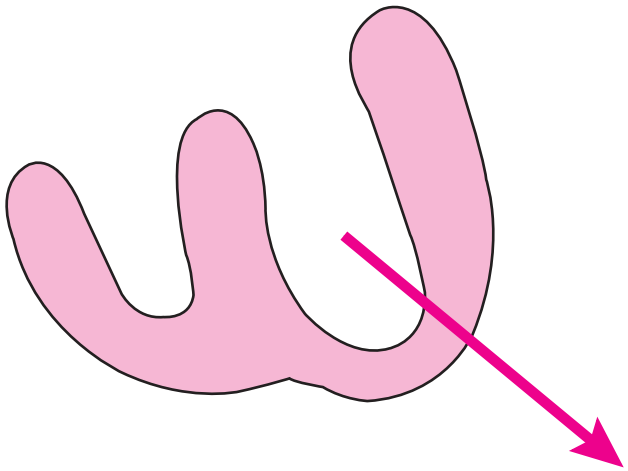


Figura 34.10. Eje eléctrico del corazón o vector medio de activación.

Durante el proceso de activación del corazón se crean, como hemos visto, diferencias de potencial, y a través de los electrodos fluye una corriente eléctrica que pasa por la cuerda del galvanómetro. La cantidad de corriente que pasa por la cuerda del galvanómetro es una función precisa de las diferencias de potencial existentes entre ambos electrodos. La corriente que pasa a través de la cuerda hace que ésta se desvíe y esta desviación, registrada en un sistema inscriptor, da lugar a las oscilaciones que constituyen el ECG.

El electrocardiógrafo está constituido de tal manera que cuando la corriente fluye del polo negativo al polo positivo —o convencionalmente, en el circuito externo, del polo positivo al polo negativo— se inscribe una deflexión positiva.

Derivaciones electrocardiográficas: interpretación vectorial

Normalmente, el electrocardiograma habitual consta de doce derivaciones, seis obtenidas en el plano frontal y seis en el plano horizontal. Tres derivaciones del plano frontal, las derivaciones estándar I, II, III, introducidas por Einthoven, son derivaciones bipolares, mientras que las derivaciones de miembros AVR, AVL y AVF del plano frontal y las seis derivaciones precordiales de Vl a V6 del plano horizontal, son monopolares.

Una derivación bipolar es aquella en que los dos electrodos están colocados aproximadamente a la misma distancia del corazón; por tanto, ambos electrodos tienen la misma importancia en la determinación del trazado final. Las derivaciones monopolares se obtienen, por el contrario, cuando un electrodo está próximo al corazón y el otro muy alejado en el medio conductor. El primero es el elec-

trodo explorador y el segundo el electrodo indiferente; el electrodo explorador es el responsable del trazado electrocardiográfico. En la electrocardiografía clínica, el electrodo explorador puede estar relativamente cerca o lejos del corazón, pero el electrodo indiferente está conectado a la central terminal de Wilson, donde la corriente es cero. Es, pues, un verdadero electrodo indiferente.

Derivaciones estándar de las extremidades

Einthoven colocó los electrodos en el brazo derecho, brazo izquierdo y pierna izquierda del modo siguiente: la derivación I (brazo derecho y brazo izquierdo), con el electrodo positivo en el brazo izquierdo y el negativo en el brazo derecho; la derivación II (brazo derecho y pierna izquierda), con el electrodo positivo en la pierna y el negativo en el brazo; la derivación III (brazo izquierdo y pierna izquierda), con el electrodo positivo en la pierna y el negativo en el brazo (Figura 37.11, *A*). La localización del electrodo positivo y negativo en una derivación dada se denomina polaridad de la derivación. Estas tres derivaciones se emplean en la electrocardiografía moderna con la misma polaridad que introdujo Einthoven y se denominan derivaciones estándar (o bipolares) de miembros.

Las extremidades se utilizan como meras prolongaciones del campo eléctrico del tronco y, en realidad, miden las diferencias de potencial existentes en el tronco en su unión con la extremidad. Como estos puntos están aproximadamente equidistantes del corazón, los tres ejes de las derivaciones estándar forman un triángulo equilátero en cuyo centro geométrico está el punto cero del campo eléctrico, origen del vector del corazón: es el triángulo de Einthoven. Si trasladamos los tres ejes al punto cero del campo eléctrico, obtenemos un sistema de referencia más racional que se conoce como sistema de referencia triaxial de Bailey (Figura 37.11, *B*). En este sistema los tres ejes de las derivaciones I, II y III dividen el plano frontal en seis sextantes de 60° cada uno.

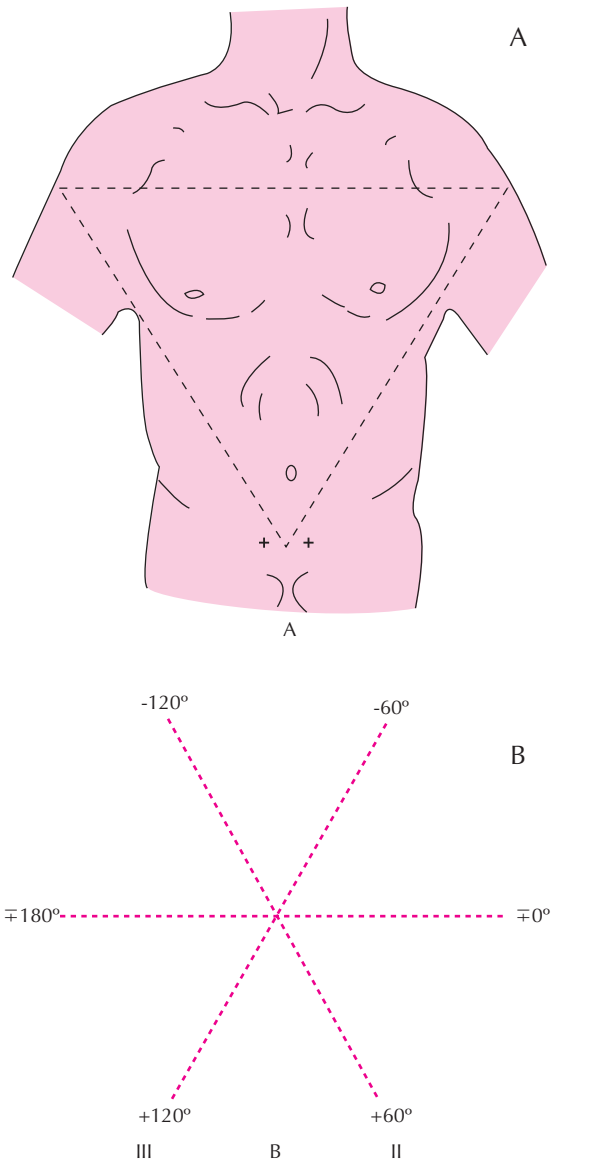


Figura 34.11. *A*) Derivaciones estándar de las extremidades. *B*) Sistema de referencia triaxial.

Proyección del vector medio de activación del corazón sobre el plano frontal de las derivaciones estándar

Supongamos que el vector medio de activación del corazón o eje eléctrico medio está situado a +60° en el plano frontal y queremos averiguar la morfología electrocardiográfica que corresponde a dicho vector en las derivaciones estándar I, II y III representadas en el sistema de referencia triaxial (Fig. 37.12).

La morfología (positiva, negativa o bifásica) y la amplitud de las derivaciones electrocardiográficas dependen de la proyección del vector medio sobre los ejes de las derivaciones I, II y III, representadas en el sistema de referencia triaxial. En la derivación I, la proyección del vector o componente del vector se obtiene trazando una perpendicular desde la flecha del vector a la derivación I. Dicha proyección tiene una magnitud menor que el vector medio y un sentido que señala al polo positivo de la derivación; por tanto, la deflexión electrocardiográfica será positiva. En la derivación II, como el vector es precisamente paralelo al eje de la derivación y señala también al polo positivo, la deflexión electrocardiográfica será también positiva, pero su magnitud será mayor que en el caso anterior porque la proyección es mayor; en realidad, para dicho vector es la máxima magnitud que se puede obtener desde cualquier punto del plano frontal. La proyección del vector medio en la derivación III señala también al polo positivo del eje de la derivación y su magnitud es idéntica a la obtenida en la derivación I, puesto que ambas distan 60° del vector medio. Es decir, partiendo de un vector medio de +60°, por su proyección en las tres derivaciones estándar I, II y III, hemos obtenido las diversas morfologías (electrocardio-

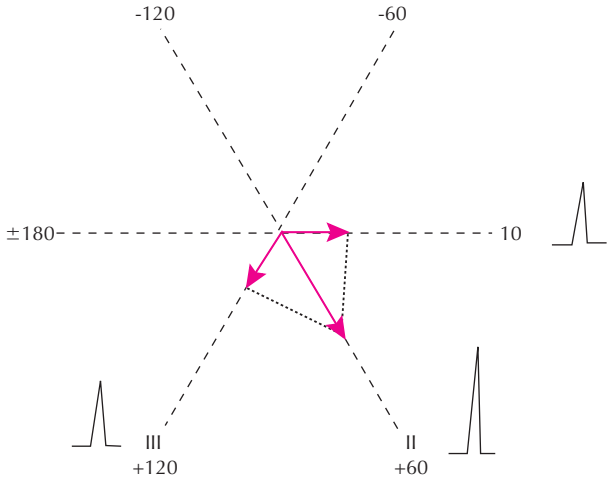


Figura 34.12. Proyección del vector medio de activación sobre las derivaciones estándar del plano frontal.

grafía inductiva). Evidentemente nosotros podemos hacer el proceso inverso y de una morfología dada podemos deducir que el eje eléctrico medio es de 60°. En realidad, siempre que las tres derivaciones son positivas y máxima en II, el eje eléctrico está situado alrededor de +60° (electrocardiografía deductiva).

Ahora estamos en condiciones de señalar unas reglas prácticas para convertir un vector en oscilaciones electrocardiográficas o el proceso inverso, representar las oscilaciones electrocardiográficas por un vector. Si tenemos un vector que arranca del punto cero del eje de cualquier derivación, tenemos ocho representaciones fundamentales (Fig. 34.13).

a) En 1 y 2 el vector es perpendicular al eje de la derivación y dicha derivación o no muestra deflexión alguna o la oscilación es pequeña y bifásica.

b) En 3, 4, 7 y 8 el vector tiene otra dirección y la magnitud de la oscilación electrocardiográfica depende de la proyección del vector sobre la derivación y la oscilación: es positiva o negativa, según que la proyección del vector corresponda al lado positivo o negativo del eje de la derivación; es decir, según que el vector apunte hacia el polo positivo (electrodo positivo), o negativo (electrodo negativo) de la derivación.

c) En 5 y 6 el vector es paralelo al eje de la derivación y la oscilación electrocardiográfica es la máxima correspondiente a dicho vector, positiva o negativa según la dirección del vector. En resumen, podemos afirmar que, cuando un vector es perpendicular al eje de una derivación, la oscilación electrocardiográfica es nula o bifásica y cuando el vector es paralelo al eje de una derivación la oscilación electrocardiográfica es máxima. Del ejemplo anterior podemos inferir también que, en la electrocardiografía deductiva para orientar un vector en el plano frontal necesitamos, por lo menos el concurso de dos derivaciones, porque los ejemplos 3 y 7, y 4 y 8, tienen la misma representación electrocardiográfica de un vector cuya orientación espacial varía en 90°, y en el ejemplo 1 y 2, en 180°.

Ley de Einthoven

La ley de Einthoven establece que la magnitud de la deflexión en la derivación I, más la magnitud en la derivación III, es igual a la magnitud de la deflexión II. Esta ley, como señaló Einthoven, es una adaptación electrocardiográfica de un principio físico bien conocido: cuando se

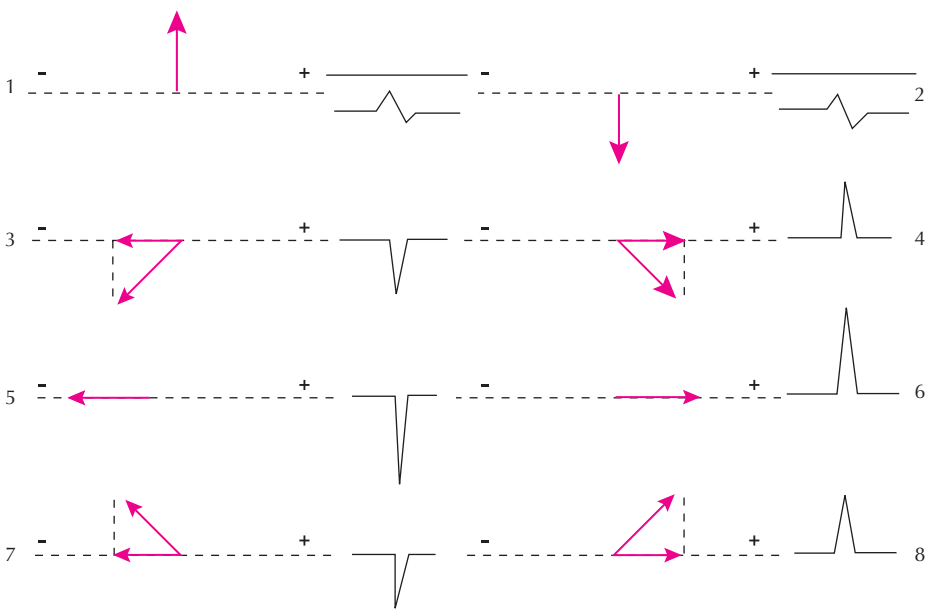


Figura 34.13. Representación electrocardiográfica de diversos vectores.

miden potenciales consecutivamente entre una serie de puntos, volviendo al punto de origen, la suma vectorial de todos estos potenciales es igual a cero (ley de Kirchoff):

Derivación I + Derivación III + Derivación II = 0

Einthoven cambió la polaridad de la derivación II, probablemente para obtener potenciales positivos en las tres derivaciones en condiciones normales, del modo siguiente:

Derivación I + Derivación III + (-Derivación II) = 0

Derivaciones monopolares de miembros

Wilson introdujo las derivaciones monopolares de miembros mucho después que las derivaciones bipolares de Einthoven. La posición de los electrodos es la misma que en las derivaciones estándar. Sin embargo, mientras que en las derivaciones estándar el electrodo positivo y el negativo están situados en una extremidad (bipolar), en las derivaciones monopolares el electrodo positivo está unido a una extremidad y el electrodo negativo a la central terminal de Wilson. La central terminal se obtiene por la conexión, en un punto, de los potenciales de las extremidades. Con arreglo a la ley de Einthoven este punto es el punto cero del potencial, y de este modo el electrodo negativo, conectado al punto cero, es un verdadero electrodo indiferente (Fig. 34.14, *A*). Como las deflexiones registradas por este sistema son menores que las de las derivaciones estándar, Goldberger introdujo una modificación para evitar este inconveniente. Si en lugar de unir las tres extremidades a la central terminal se unen las dos opuestas a la que se toma la derivación monopolar, la morfología de los complejos no se altera, pero su magnitud aumenta en un 50%, siendo similar al voltaje de las derivaciones estándar (Fig. 34.14, *B*). Se denominan derivaciones monopolares amplificadas de Goldberg y se representan por los símbolos aVR, aVL y aVF, indicando que en aVR el electrodo explorador está situado en el brazo derecho, en aVL, en el brazo izquierdo, y en aVF en la pierna izquierda. El eje de las derivaciones monopolares es la línea hipotética que une la extremidad al punto cero del campo eléctrico del corazón y que en el triángulo de Einthoven está representado por las bisectrices de los ángulos del triángulo (Fig. 34.15)

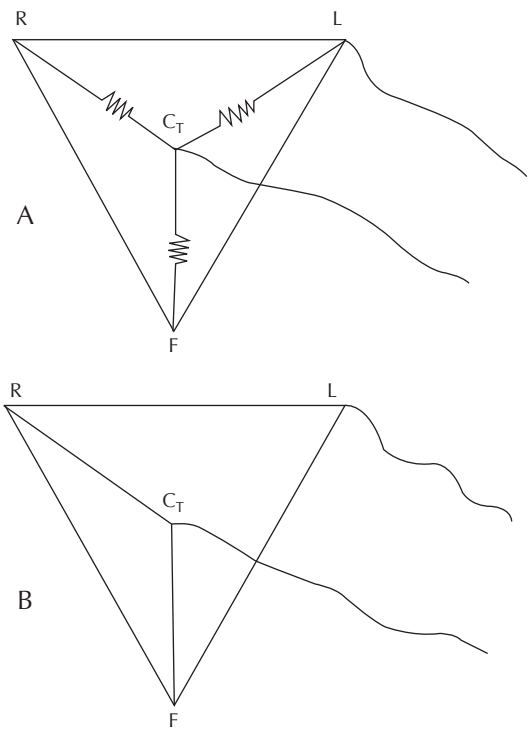


Figura 34.14. Derivaciones monopolares de miembros. *A*), clásicas; *B*), amplificadas de Goldberg.

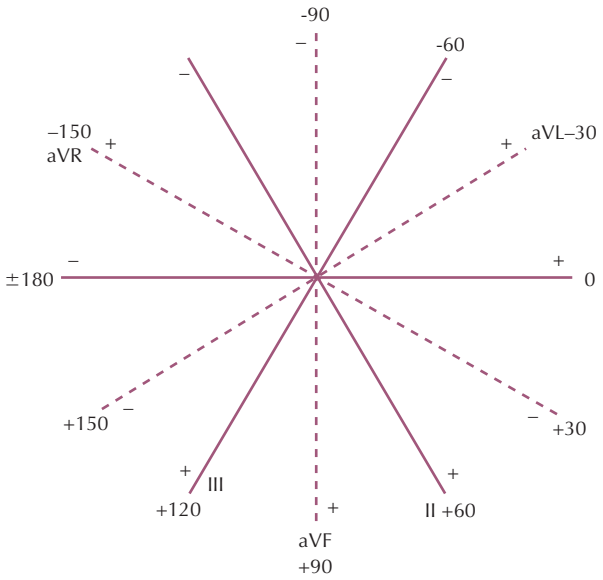


Figura 34.15. Sistema de referencia hexaxial.

Si el eje de las derivaciones monopolares se traslada al sistema de referencia triaxial, se obtiene un sistema de referencia hexaxial (Fig. 34.15).

Existe una relación constante entre los valores de las derivaciones estándar y monopolares de miembros. Como la derivación 1 es igual a la diferencia de potencial entre el brazo izquierdo y el brazo derecho, y asimismo II y III, tenemos que:

Derivación I = aVL - aVR
Derivación II = aVF - aVR
Derivación III = aVF - aVL,

Para averiguar la morfología electrocardiográfica de un vector dado de activación del corazón en las derivaciones monopolares de los miembros se siguen exactamente las mismas reglas que en el caso de las derivaciones estándar, es decir, la proyección del vector sobre el eje de la derivación en el sistema de referencia hexaxial. Y del mis-

mo modo se puede deducir el vector medio de activación del ECG de las derivaciones monopolares.

Proceso de activación del corazón proyectado sobre el plano frontal

Como resumen de lo expuesto anteriormente, podemos afirmar que las morfologías electrocardiográficas obtenidas en las derivaciones estándar y en las monopolares de miembros representan la proyección en el plano frontal de las fuerzas eléctricas de activación del corazón. Puesto que la situación de los electrodos en las derivaciones estándar y en las monopolares de miembros es la misma, ambos sistemas de derivación registran exactamente los mismos acontecimientos eléctricos. La diferencia que existe entre la morfología de las derivaciones estándar y monopolares radica simplemente en que se miden sobre ejes que tienen una dirección ligeramente diferente en el plano frontal. Es decir, la morfología de los complejos de activación y repolarización ventricular en el plano frontal depende de la proyección de los vectores instantáneos del corazón sobre el haz de seis ejes representados en el sistema de referencia hexaxial.

Tomemos un ejemplo y veamos la morfología electrocardiográfica del proceso de activación normal del corazón representado por tres vectores instantáneos (Fig. 34.16). La morfología de los complejos depende de la suma de la proyección sobre el sistema de referencia hexaxial de cada uno de los tres vectores instantáneos. El vector 1 en aVR no tiene representación, porque es perpendicular al eje de la derivación. En II y III y aVF el vector 1 se confunde con el vector 2 de mayor magnitud. En cambio, en 1 y aVL, el vector 1 se visualiza claramente como una onda *Q*, porque

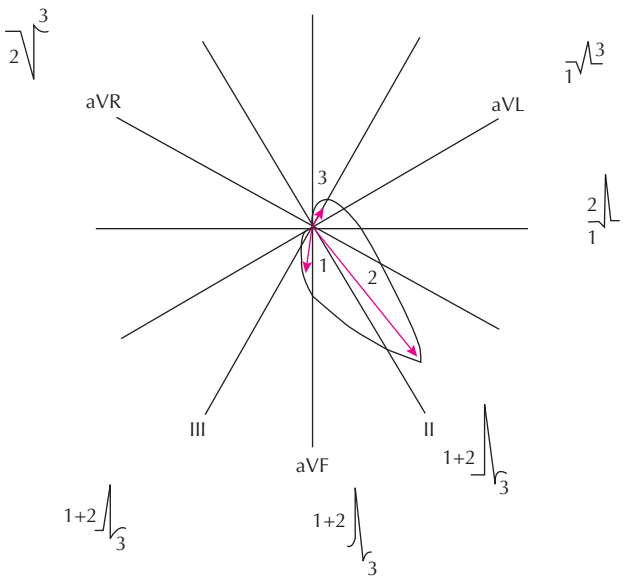


Figura 34.16. El proceso de activación del corazón proyectado sobre el plano frontal.

el componente de dicho vector se proyecta sobre la parte negativa del eje de ambas derivaciones.

En aVL, el complejo es de escaso voltaje y bifásico (- +). Ello se debe a que el primer vector da lugar a una deflexión negativa, el segundo vector que es perpendicular al eje de la derivación, no da lugar a ninguna oscilación y el trazado vuelve a la línea basal y, finalmente, el vector 3 origina una deflexión pequeña, y positiva. Ahora se puede comprender por qué cuando el vector medio es perpendicular al eje de la derivación se obtiene un trazado bifásico de escaso voltaje, en lugar de una línea horizontal sin ninguna oscilación. El vector instantáneo fundamental, perpendicular al eje de la derivación, da lugar a un potencial cero, pero los otros vectores instantáneos iniciales y finales de menor magnitud, originan el complejo bifásico. En la práctica, por consiguiente, cuando aparece un complejo bifásico de pequeña amplitud se puede afirmar que el vector medio de activación es perpendicular al eje de dicha derivación.

El vector 2 en las derivaciones I, II y III y aVF responsable de la onda *R*, es máximo en II porque es paralelo a dicha derivación. En cambio, en aVR se inscribe como una gran onda *QS* porque cae en el lado negativo del eje de dicha derivación o, lo que es lo mismo, porque aVR mira a la cola de la activación representada en el vector 2.

El vector 3 por su orientación superior, da lugar a una pequeña onda *R* en aVR, se confunde con el vector 2 en I y aVL, y da lugar a una pequeña onda *S* en II, III y aVF, que es máxima en III.

Así pues, las seis derivaciones del plano frontal, tres bipolares estándar y tres monopolares de miembros, registran un mismo acontecimiento eléctrico: el campo eléctrico creado por la despolarización ventricular. Sus distintas morfologías dependen exclusivamente de que miran al campo eléctrico desde diferente ángulo. Por ello, no tiene razón de ser el discutir qué derivaciones son superiores, las bipolares o las monopolares, ya que ambas recogen los mismos fenómenos eléctricos. Lo ideal es registrar las derivaciones del plano frontal, porque cuantos más ángulos de visión tengamos del proceso fundamental, más rica será la imagen del campo eléctrico del corazón.

Posición eléctrica del corazón

La posición eléctrica del corazón significa la orientación en el plano frontal del vector medio de activación o eje eléctrico medio del corazón. Hasta hace unos pocos años, la posición eléctrica se deducía de las morfologías de las derivaciones monopolares de miembros en relación con las morfologías en las derivaciones precordiales y se hablaba de corazón horizontal, intermedio, semivertical, vertical e indeterminado. Actualmente, es preferible situar la posición eléctrica del corazón en el plano frontal, empleando tan sólo las morfologías obtenidas en este plano con las derivaciones estándar y monopolares, y en lugar de utilizar términos descriptivos (horizontal, vertical, etc.) localizar exactamente, cuando sea posible, el eje eléctrico en el plano frontal, lo que se consigue fácilmente de 30 en

30° y a menudo de 15 en 15°. De este modo, tomando como referencia el sistema hexaxial, el eje eléctrico puede estar situado a +30° (posición intermedia), a +60° (semivertical), a +90° (vertical), a +120°, a 150°, a ±180°, a -150°, a -120°, a -60° (horizontal), a -30° (horizontal) y a 0° (semihorizontal). Por fin, el eje eléctrico puede ser indeterminado, por ejemplo, porque el eje eléctrico medio sea perpendicular al plano frontal.

El eje eléctrico medio del corazón normal suele estar situado entre +30° y +75°, pero puede variar entre 0° y +90°. Cuando el eje eléctrico medio está situado entre 0° y -60°, se habla de desviación izquierda del eje eléctrico, que es un dato sugerente de hipertrofia ventricular izquierda, hemibloqueo anterior o bloqueo de rama izquierda. Cuando el eje eléctrico está situado entre +l10° y +180°, lo que supone desviación del eje eléctrico hacia la derecha, es un hecho frecuente en la hipertrofia ventricular derecha, hemibloqueo posterior y en el bloqueo completo de rama derecha.

El estudiante debe familiarizarse con las morfologías correspondientes a cada eje eléctrico y averiguar el eje eléctrico de cada electrocardiograma. El método más útil para conseguirlo es dibujar todos los ejes, con su morfología correspondiente, en las seis derivaciones del plano frontal. El ejemplo que pusimos anteriormente tiene un eje eléctrico de +60°, que corresponde a una posición eléctrica semivertical de la antigua nomenclatura: es decir, un eje eléctrico completamente normal. Veamos otro ejemplo, recordando siempre que el eje eléctrico medio es perpendicular al de la derivación cuya morfología sea bifásica y de escaso voltaje, y paralelo a la derivación cuyo voltaje sea máximo. Supongamos que el eje eléctrico medio es de -150° (Fig. 34.17). Como es perpendicular a la derivación III, la morfología electrocardiográfica correspondiente a dicha derivación es bifásica; positiva en aVR y negativa en todas las demás derivaciones, estando la negatividad máxima en I y II. Este eje, situado en el tercer sextante de Bailey, es muy peculiar, pudiendo corresponder a un ECG normal del tipo S1-S2-S3, a una cardiopatía congénita, al cor pulmonale, a un bloqueo completo de rama derecha o a un infarto de miocardio.

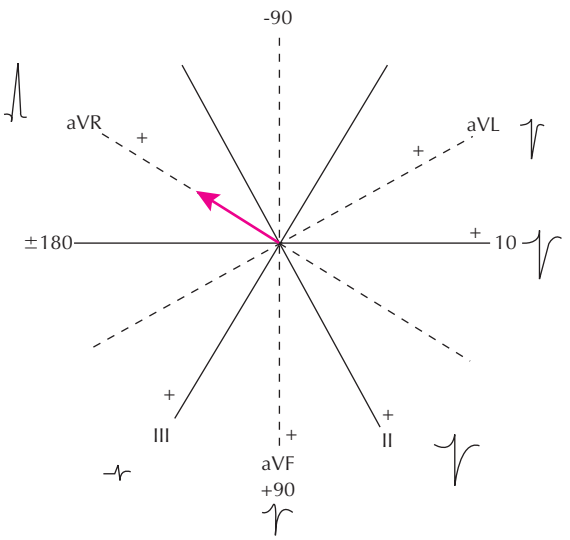


Figura 34.17. Proyección en el plano frontal de un eje eléctrico medio de -150°.

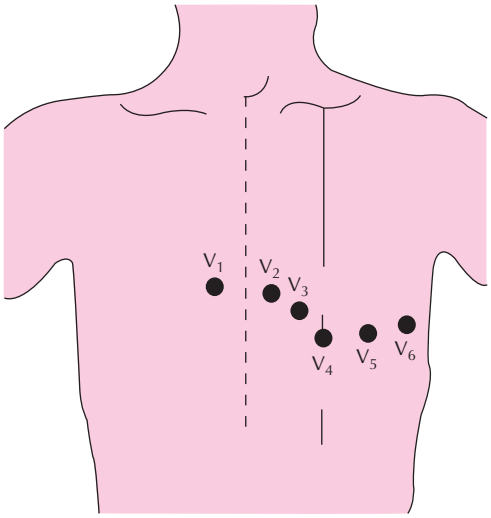


Figura 34.18. Situación del electrodo explorador en las derivaciones precordiales.

Derivaciones precordiales

Las derivaciones precordiales son derivaciones monopolares, que se obtienen conectando el electrodo explorador a diversos puntos de la pared torácica y el electrodo indiferente a la central terminal de Wilson. Se denominan derivaciones V (que quiere decir voltaje), seguida de un número que indica la posición del electrodo explorador en la pared torácica (V1 a V6). La situación de los electrodos es la siguiente (Fig. 37.18).

V_1 en el cuarto intercostal a la derecha del borde esternal.

V_2 en el cuarto espacio intercostal a la izquierda del borde esternal.

V_3 el centro de la línea que une V_2 y V_4.

V_4 en la intersección de la línea medioclavicular izquierda con una línea horizontal que pase por la punta del corazón, o bien, si no se puede identificar el ápex, en el quinto espacio intercostal izquierdo.

V_5 en la intersección de la línea axilar media con la línea horizontal que pase por V_4.

V_6 en la intersección de la línea axilar media con la línea horizontal que pase por V_4 y V_5.

Las derivaciones precordiales registran los mismos acontecimientos eléctricos que las derivaciones estándar y monopolares de miembros, pero vistos desde ángulos distintos en el plano horizontal (Fig. 34.19). Las seis derivaciones precordiales se pueden considerar como el registro

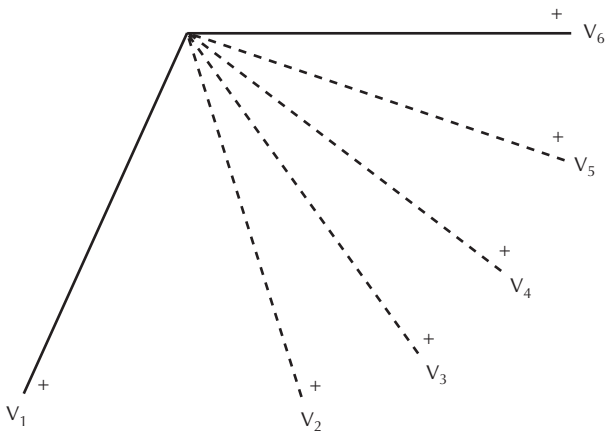


Figura 34.19. Sistema de referencia de las derivaciones precordiales sobre el plano horizontal.

de las proyecciones de los vectores cardíacos sobre seis ejes radiados, que partiendo del punto cero del campo eléctrico, se dirigen al lugar de implantación de los electrodos exploradores precordiales. De este modo, la proyección de los vectores cardíacos se hace de la misma manera que en el plano frontal, teniendo en cuenta que la oscilación es positiva cuando la proyección del vector cae en el lado positivo del eje de la derivación, es decir, cuando el vector cardíaco señala el electrodo explorador.

La morfología peculiar del ECG de las derivaciones precordiales, tan distintas de las derivaciones obtenidas desde el plano frontal, depende exclusivamente del distinto ángulo de visión, situado esta vez en el plano horizontal. En la Figura 34.20 reproducimos de nuevo los tres vectores instantáneos representativos de la activación del corazón, cuyos vértices están unidos por el asa vectocardiográfica. Las morfologías correspondientes a las diversas derivaciones precordiales son el resultado de la adición sucesiva de las proyecciones de los vectores 1, 2 y 3 sobre los ejes de las derivaciones V_1 a V_6. El vector 1 es responsable de la onda R inicial de V_1 y V_2, y de la onda Q en V_5 y V_6. El vector 2 da lugar a las ondas S en las precordiales derecha y las ondas R en las precordiales izquierdas. El vector 3, perpendicular a V_1, no origina ninguna oscilación en esta derivación y en el plano horizontal sólo da lugar a las ondas S terminales de V_5 y V_6. Como V_4 es aproximadamente perpendicular al vector 2, y en general a todo el desarrollo vectocardiográfico del complejo *QRS*, se inscribe una morfología de transición, bifásica, *RS*.

En conjunto, en las derivaciones precordiales, la onda R crece a lo largo de V_1 a V_6, al mismo tiempo que disminuye la onda S. Las ondas R de V_1 y V_2 son las imágenes directas del vector 1, cuya imagen recíproca son las ondas Q en V_5 y V_6. Del mismo modo, las ondas S de V_1 y V_2 recogen la cola de activación de la pared vascular libre del ventrículo izquierdo, representada por el vector 2, cuya imagen directa son las ondas R de V_5 y V_6.

Si comparamos las Figuras 34.16 y 34.20, observamos que difieren ligeramente. Ello se debe a que el proceso de activación del corazón representado por tres vectores es un fenómeno espacial, por tanto tridimensional, que en la Figura 34.16 se representa proyectado en el plano frontal y en la Figura 34.20 en el plano horizontal.

Exactamente lo mismo que en el plano frontal, se puede hallar el vector medio de activación del corazón, generalmente paralelo al vector instantáneo 2, y situarle en el plano horizontal. Sin embargo, como los electrodos exploradores están muy próximos, ligeras variaciones en el tamaño y forma del tórax del individuo dan lugar a cambios notables de la morfología de los complejos, y en general es muy difícil localizar y valorar en grados el eje eléctrico medio como se ve en el plano frontal. En cambio, sí es factible situarle en los cuadrantes I, II, III y IV, y ello tiene un extraordinario valor (Fig. 34.21).

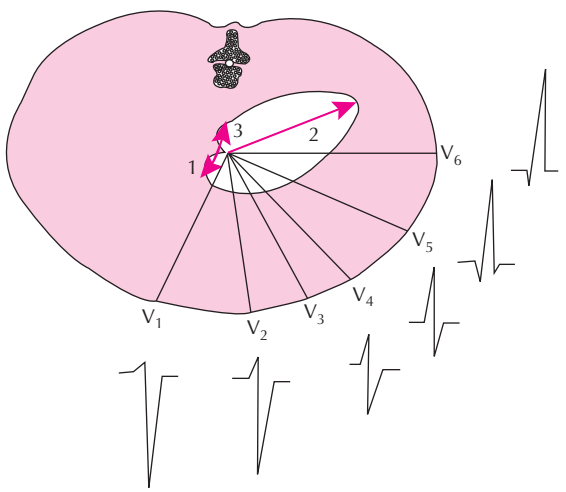


Figura 34.20. Proyección del proceso de activación del corazón sobre el plano horizontal.

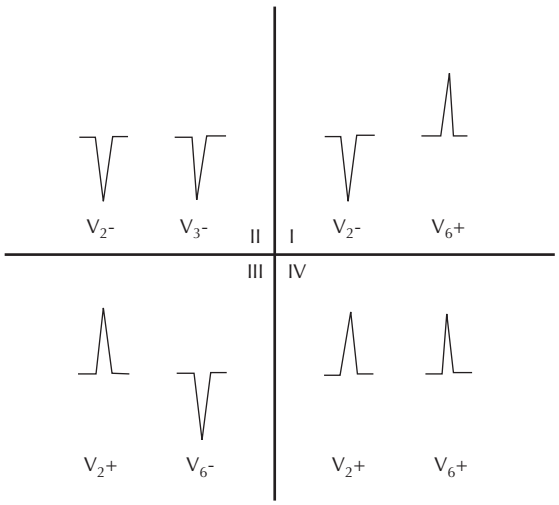


Figura 34.21 Morfología de las derivaciones precordiales en el plano horizontal.

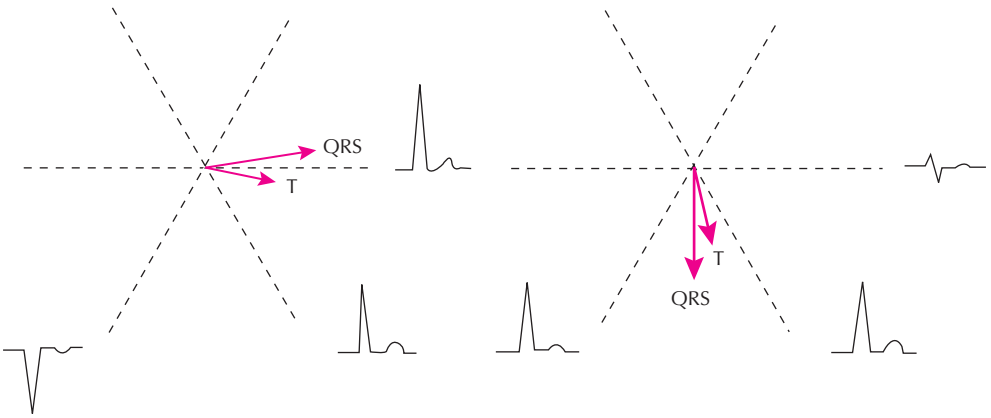


Figura 34.22. Situación del eje medio T en el plano frontal.

En el plano horizontal, el eje eléctrico medio normal está situado en el cuadrante I y la morfología es dominantemente negativa en las precordiales derechas y preferentemente positiva en las precordiales izquierdas; en la hipertrofia ventricular izquierda y en el bloqueo de rama izquierda el eje eléctrico medio también está localizado en este cuadrante. El eje eléctrico medio situado en el cuadrante II, con morfologías preferentemente negativas en todas las precordiales, corresponde al patrón electrocardiográfico del enfisema pulmonar, a algunos tipos de cor pulmonale y al infarto de miocardio anterior extenso. El eje eléctrico medio localizado en el cuadrante II, con morfologías positivas en precordiales derechas y negativas en las izquierdas, es típico de la hipertrofia ventricular derecha. En el cuadrante IV, con morfologías positivas en todas las derivaciones biventriculares, al corazón del niño y a algunos infartos estrictamente posteriores.

Repolarización ventricular: la onda T normal

Tras la despolarización tiene lugar la repolarización ventricular en la que el músculo cardíaco recobra la negatividad intracelular del estado de reposo. El proceso eléctrico y metabólico de la repolarización es mucho más lento que el proceso de activación. A medida que los dipolos se reacumulan para restablecer la polaridad normal de la membrana celular, se crea una corriente eléctrica que se puede representar por un vector que da lugar a la onda *T* del ECG. Como el proceso de recuperación es más lento que el de activación, la onda T dura más tiempo y tiene menos voltaje que el complejo *QRS*.

Si la recuperación siguiera el mismo orden que la activación, es decir, si las partes primero despolarizadas fueran las primeras en repolarizarse, la onda *T* tendría siempre una dirección opuesta al complejo fundamental *QRS*. Sin embargo, ocurre normalmente lo contrario, es decir, la onda *T* es positiva cuando el complejo QRS es también positivo, lo que en el lenguaje vectorial quiere decir que el vector medido *QRS* y el vector medio de la onda *T* son aproximadamente paralelos. Para explicar este hecho, se sugirió que la repolarización es más rápida en la superficie epicárdica —la última activada— que en la endocárdica —la primera activada— y que, por tanto, el orden de repolarización está invertido con relación a la despolarización.

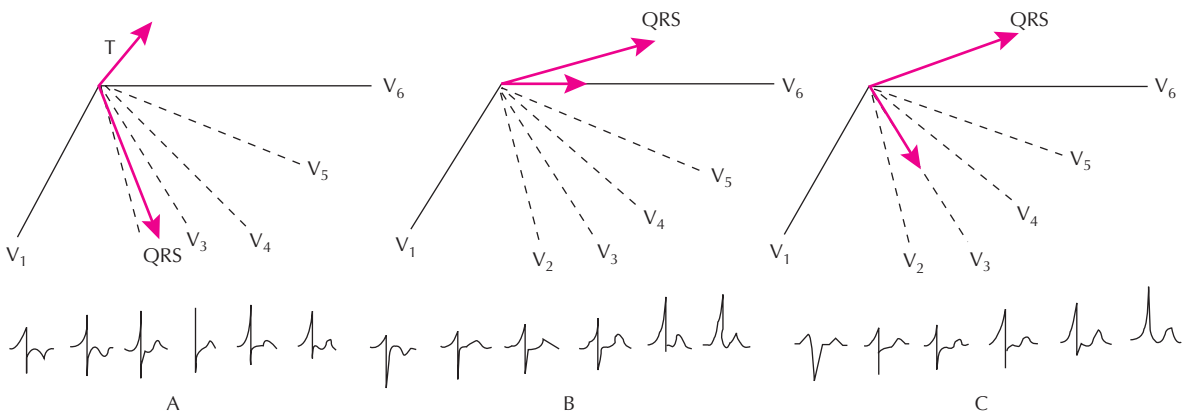


Figura 34.23. Eje medio de T en el plano horizontal; *A*) en la infancia; *B*) en la edad adulta; *C*) en la vejez.

Exactamente al igual que en el proceso de activación, la repolarización se puede expresar vectorialmente por un vector espacial, proyectado en el plano frontal y en el plano horizontal. En el sujeto normal, el ángulo entre el vector medio espacial de la onda T es bastante estrecho, no excediendo de 45° en el plano frontal y de 60° en el horizontal.

En el plano frontal, el vector medio de la onda T varía menos que el vector medio *QRS* en los sujetos normales. Cuando el vector medio *QRS* se desvía hacia la horizontal o hacia la vertical, el vector medio de la onda T acompaña al vector medio *QRS*, pero se desvía menos de la posición normal, como indica la Figura 34.22. Ello quiere decir, desde el punto de vista de la electrocardiografía escalar, que la onda T es positiva en I, II, aVL y aVF, positiva, bifásica o negativa en II y negativa en aVR, correspondiendo a la posición normal del vector medio de la onda T en el plano frontal, situado entre +20° y +60°.

En el plano horizontal, el vector medio de la onda T normal varía con la edad, siendo de orientación posterior en la infancia, aproximadamente paralelo al plano frontal en la edad adulta, y anterior en la vejez (Figura 34.23). Por ello, la onda T está invertida en las precordiales derechas en la infancia, invertida en V, en la edad adulta, y positiva en todas las precordiales en la vejez.

BIBLIOGRAFÍA

Bayés de Luna, A.: «Electrocardiografía clínica». CientíficoMédica, Barcelona, 1980.

Benchimol, A.: «Vectocardiography». Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1973.

Benchimol, A., y Dosser, K.: «Advances in clinical vectocardiography». Am. J. Cardiol., 36, 76, 1975.

Braurmald, E.: «Electrocardiography and vectocardiography in heart disease». W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.

Chou, T. C.: «Electrocardiography in clinical practice». Grune and Stratton, New York, 1979.

Flowers, N. C., y Horan, L. G.: «Hypertrophy and infarction. Subtle signs of right ventricular enlargement and their relative importance». Schalant, R. C., y Hurst, J. W. eds. Advances in electrocardiography. New York: Grúne and Stratton, 1972.

Goldman, M. J.: «Principios de electrocardiografía clínica». El Manual Moderno, México, 1978.

Lipman, S., Y Massie, E.: «Electrocardiografía clínica». Ed. Interamericana, México, 1967.

Mills, R. M.; Young, R.; Gorlin, R., y Lesch, M.: «Natural history of S-T segment elevation after acute myocardial infarction». Am. J. Cardiol., 35:609, 1975.

Narula, 0. S.: «His budle electrocardiography and clinical electrophisiology». F. A. Davies Company, Philadelphia, 1975.

Scott, R. C.: «Correlation between the electrocardiography paterns of ventricular hyperthrophy and the anatomic findings». Circulation, 21:256, 1960.

Tranchessi, J.: «Electrocardiograma normal y patológico. Nociones de vectocardiografía». 2.a ed. La Médica, Rosario (Argentina), 1968.

Capítulo 35

Mecánica cardíaca

Eva Delpón y Juan Tamargo

- Mecánica cardíaca
- La contractilidad cardíaca
- Bibliografía

MECÁNICA CARDÍACA

El músculo cardíaco presenta tres propiedades para realizar su función de bomba: la fuerza de contracción, la velocidad de acortamiento muscular y la longitud del sarcómero (ley de Frank-Starling). A su vez, ante una sobrecarga de presión o de volumen, el corazón dispone de otros cuatro mecanismos de adaptación: el aumento de la longitud diastólica del sarcómero, los cambios en la contractilidad (cambios en la fuerza o trabajo cardíaco desarrollado en condiciones en las que la precarga y la poscarga se mantienen constantes), la hipertrofia muscular y la reexpresión génica de diferentes isoformas de la miosina y otras proteínas presentes en la época fetal.

Relación entre la longitud y la fuerza de contracción del músculo cardíaco

La actividad mecánica de cualquier músculo puede expresarse por su capacidad para acortarse y desarrollar tensión. A diferencia del músculo esquelético, que puede incrementar la fuerza contráctil desarrollada aumentando el número de células musculares que participan en un movimiento y/o la frecuencia de activación, el músculo cardíaco puede incrementar la fuerza contráctil desarrollada modificando la longitud de sus sarcómeros en reposo.

Hace casi 100 años, Otto Frank y Ernest Starling demostraron que existía una relación entre la longitud del músculo cardíaco antes de contraerse y la fuerza contráctil desarrollada, de tal forma que, *dentro de ciertos límites, cuanto más se llene el corazón durante la diástole tanto mayor será la fuerza contráctil y el volumen de sangre expulsado durante la sístole*. Desde entonces, a esta relación existente entre la longitud del músculo cardíaco y la tensión desarrollada se la conoce como *ley del corazón* o *de Frank-Starling*.

En preparaciones cardíacas aisladas se puede analizar la relación existente entre la longitud del sarcómero y la fuerza o tensión desarrollada por el músculo cardíaco durante la diástole (*relación longitud-tensión de reposo*) o durante la sístole (*relación longitud-tensión activa*, que corresponde a la ley de Frank-Starling) (Fig. 35.1).

En el corazón intacto, la tensión a la que está sometido el músculo ventricular antes de contraerse viene determinada por el volumen de sangre que existe en la cavidad ventricular al final de la diástole. Por tanto, la curva presión-volumen diastólico se determina modificando el volumen diastólico final ventricular (precarga), infundiendo por vía intravenosa cantidades crecientes de líquidos y midiendo con un catéter la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, y la curva presión-volumen sistólico midiendo el volumen sistólico correspondiente a las distintas presiones de llenado ventriculares (Fig. 35.2). En ocasiones, el volumen sistólico puede sustituirse por el retorno venoso o por el volumen minuto si la frecuencia se mantiene constante (volumen minuto = volumen sistólico x frecuencia cardíaca). En la clínica, la ley de Frank-Starling puede ponerse de manifiesto mediante *curvas de función ventricular*, que relacionan la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (precarga) con el volumen sistólico (Fig. 35.3). El análisis de la curva de función ventricular demuestra que cuando el volumen diastólico final ventricular aumenta, la longitud de los sarcómeros en reposo también aumenta y el corazón responde incrementando la fuerza contráctil desarrollada y, por tanto, el volumen sistólico de eyección, es decir, la cantidad de sangre que el corazón bombea hacia la aorta y la arteria pulmonar.

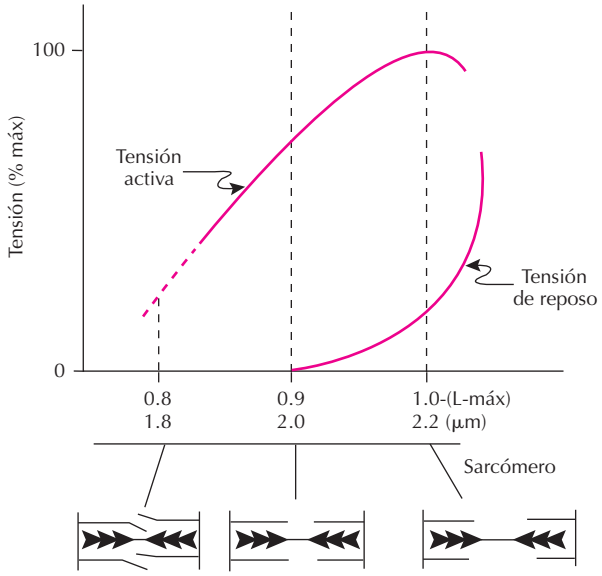


Figura 35.1. Relación entre la longitud del sarcómero y la tensión desarrollada durante la sístole (tensión activa) y en reposo en preparaciones cardíacas aisladas.

Las Figuras 35.1 y 35.2 muestran cómo durante la sístole, cuando el ventrículo ha vaciado aproximadamente dos tercios del volumen diastólico final, la longitud del sarcómero es de 1.8 μm. A medida que durante la diástole aumenta el volumen de sangre que rellena el ventrículo izquierdo la longitud del sarcómero también lo hace, lo que se acompaña de un incremento progresivo en la tensión activa desarrollada por el ventrículo, que alcanza su valor máximo cuando la longitud del sarcómero se hace de 2.2 μm. En estas condiciones, la presión de llenado del ventrículo izquierdo alcanza valores comprendidos entre 1 y 1.6 kPa (7.5-12 mm Hg), que corresponden a los límites superiores de este parámetro en condiciones fisiológicas. Si la longitud del sarcómero aumenta por encima de esta cifra, la tensión sistólica no sigue aumentando y el volumen de eyección apenas se modifica, aunque sí lo hace de forma importante la tensión de reposo. Es decir, la longitud óptima del sarcómero (2.2 μm) se alcanza cuando la presión de llenado diastólico ventricular alcanza sus valores máximos 1.4-1.6 kPa (10-12 mm Hg) y se corresponde con la máxima respuesta contráctil desarrollada por el corazón.

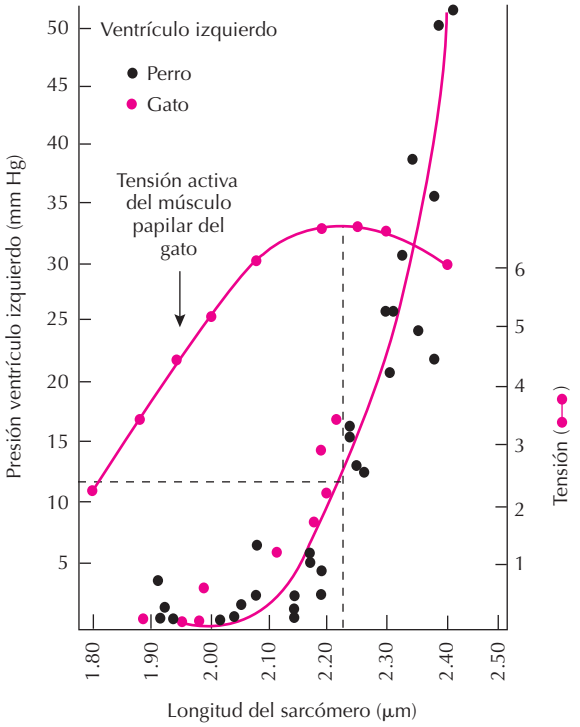


Figura 35.2. Relación entre la presión ventricular izquierda y la longitud del sarcómero en el músculo papilar de gato y en la porción media del ventrículo izquierdo del perro y el gato.

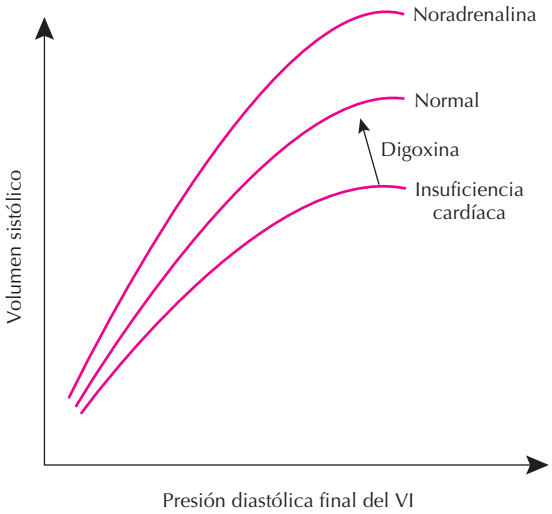


Figura 35.3. Curva de función ventricular en condiciones normales, tras la administración de un fármaco inotrópico positivo (noradrenalina) y en presencia de insuficiencia cardíaca. VI: ventrículo izquierdo.

La estructura del corazón también influye en la longitud del sarcómero. Así, en los miocitos subendocárdicos, los sarcómeros tienden a ser más largos que en los subepicárdicos. En el rango de presiones de llenado ventricular (1-1.6 kPa), la longitud de los sarcómeros es máxima en el tercio interno del ventrículo (2.2 μm), pero a medida que aumenta la presión de llenado de 12 a 20 mm Hg, los sarcómeros más cortos de las células subepicárdicas se alargan hasta alcanzar esta cifra. Este hallazgo sugiere que a medida que aumenta la presión de llenado ventricular se produce un reclutamiento de los sarcómeros cortos a través de la pared ventricular y que éste mecanismo constituye la reserva funcional diastólica del mecanismo de Frank-Starling. Por otro lado, durante la fase de eyección ventricular el grado de acortamiento de los sarcómeros no es el mismo en todas las capas de la pared ventricular. Así, en el centro de la pared ventricular los sarcómeros se acortan en un 12% y en el epicardio en un 5%, mientras que en el endocardio lo hacen en un 20%.

Papel de la ley de Frank-Starling

La dilatación cardíaca como mecanismo capaz de aumentar la fuerza de contracción y el volumen sistólico de eyección cardíacos (ley de Frank-Starling), se pone de manifiesto en tres situaciones: a) en condiciones fisiológicas, como mecanismo de ajuste latido a latido del volumen de sangre que los ventrículos derecho e izquierdo bombean hacia la circulación arterial pulmonar y sistémica; b) en presencia de sobrecargas de volumen que, a largo plazo, producen dilatación o hipertrofia cardíaca excéntrica; y c) como mecanismo de reserva en la insuficiencia cardíaca (véase Capítulo 36).

Las cavidades derechas e izquierdas del corazón están dispuestas como dos bombas en serie en un circuito cerrado, por lo que un desequilibrio en el volumen de sangre expulsada por cualquiera de los ventrículos sería catastrófico, ya que implicaría que el volumen de sangre en la circulación pulmonar (o sistémica) iría aumentando progresivamente a la vez que el volumen de sangre en la circulación sistémica (o pulmonar) iría disminuyendo. En el caso de que el volumen de sangre aumentara de forma excesiva en la circulación pulmonar se produciría un aumento de la presión capilar pulmonar que facilitaría la extravasación de líquidos, lo que conduciría a la aparición de disnea y edema pulmonar.

Cuando el volumen minuto del ventrículo derecho supera al del izquierdo, al cabo de unos pocos latidos cardíacos aumenta el volumen de sangre en la circulación pulmonar, la presión en las venas pulmonares y el retorno venoso a las cavidades izquierdas del corazón. Ello se traduce en un aumento de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo que, a través del mecanismo de Frank-Starling, incrementa su fuerza de contracción y su volumen sistólico, normalizándose de forma rápida el volumen minuto de ambos ventrículos. Por otro lado, si aumentan las resistencias vasculares periféricas (poscarga) se produce una disminución del volumen sistólico de eyección del ventrículo izquierdo, lo que, a su vez, aumenta la presión diastólica final (precarga) y distiende la pared ventricular, por lo que durante los siguientes latidos el ventrículo izquierdo se con-

trae de forma más enérgica y empieza a bombear más sangre que el derecho. Como consecuencia de este aumento del volumen sistólico disminuyen las presiones de la aurícula izquierda y de llenado del ventrículo izquierdo, y estos cambios continúan hasta que la salida de sangre por el corazón izquierdo es exactamente igual a la salida de ésta por el corazón derecho. Es decir, *el mecanismo de Frank-Starling evita que existan diferencias entre el volumen minuto entre ambos ventrículos*.

Bases ultraestructurales de la curva longitud-tensión

El mecanismo por el que el estiramiento de los sarcómeros cardíacos aumenta la fuerza contráctil durante la sístole se ha relacionado con el grado de superposición de los miofilamentos de actina y miosina que, a su vez, determina el número y la velocidad de formación de los enlaces cruzados que se establecen entre ellos. El análisis de la relación entre la longitud del sarcómero y la tensión activa ha permitido demostrar que la longitud del sarcómero a la que la fuerza o tensión desarrollada por el corazón es máxima ($L_{máx}$) es de 2.2 μm (Fig. 35.1). En estas circunstancias, la superposición de los miofilamentos gruesos y finos es óptima y el número de puentes cruzados formado es máximo. Si el músculo cardíaco se distiende por encima o por debajo de la $L_{máx}$, la tensión desarrollada disminuye progresivamente. A medida que se acorta el músculo en reposo hasta el 85% de la $L_{máx}$, la tensión activa desarrollada disminuye linealmente, de tal forma que la longitud mínima a la que el sarcómero es capaz de generar una respuesta contráctil es de 1.8 μm. Ello es debido a que la longitud de los filamentos finos de actina es de 1 μm, por lo que si la longitud del sarcómero disminuye por debajo de 2 μm, los filamentos de actina de lados opuestos del sarcómero se entrecruzan y los filamentos gruesos casi chocan contra las bandas Z, por lo que no se genera tensión. Por otro lado, cuando el músculo cardíaco se distiende más de 2.3 μm, la tensión de reposo aumenta considerablemente, a la vez que la tensión activa desarrollada disminuye rápidamente, observándose que el corazón no genera tensión activa cuando la longitud del sarcómero alcanza los 3.6 μm, ya que en estas condiciones los miofilamentos finos salen de las bandas A. Por tanto, cuando la precarga alcanza valores excesivamente altos y se produce una marcada distensión de los miocitos ventriculares, la respuesta contráctil generada disminuye, algo que puede suceder en presencia de una insuficiencia cardíaca. Es decir, a diferencia del músculo esquelético, que desarrolla tensión activa cuando las dimensiones del sarcómero oscilan entre 1.6 y 3.6 μm, el músculo cardíaco se contrae cuando la longitud del sarcómero alcanza valores cercanos a la $L_{máx}$ (1.8 y 2.2 μm). Si ahora analizamos las curvas longitud-tensión activa (Fig. 35.1) y de función ventricular (Fig. 35.3), podemos comprobar que en condiciones fisiológicas el músculo cardíaco funciona en la porción ascendente de la curva de Starling.

Relación fuerza-velocidad

Una propiedad fundamental del corazón es que la velocidad de acortamiento del músculo cardíaco disminuye a medida que aumenta la carga, hecho que se conoce como *relación fuerza-velocidad* (Fig. 35.4). La velocidad máxima de acortamiento del músculo cardíaco ($V_{máx}$) se alcanza cuando éste se acorta libremente sin estar sometido a carga alguna. La $V_{máx}$ está determinada por la actividad de la ATPasa de la cabeza de la miosina, que hidroliza la molécula de ATP, la velocidad de formación de enlaces cruzados entre la actina y la miosina y el aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) a nivel de las proteínas contráctiles (véase Capítulo 36). Además, la $V_{máx}$ se alcanza cuando la longitud del músculo en reposo es similar a la longitud óptima del sarcómero ($L_{máx}$), ya que por encima o por debajo de este valor, la velocidad de acortamiento disminuye (Fig. 35.1). Por el contrario, si aumentamos la carga hasta que no sea posible el acortamiento del músculo, la velocidad de acortamiento es cero y la tensión isométrica desarrollada es máxima; esta situación corresponde al punto *Po* en la Figura 35.4. Entre ambas situaciones existe una fuerza y una velocidad de acortamiento óptimas a las que cada músculo desarrolla una tensión máxima.

La curva fuerza-velocidad demuestra, además, que existe una relación inversa entre la velocidad de acortamiento y la fuerza que se opone al vaciamiento del ven-

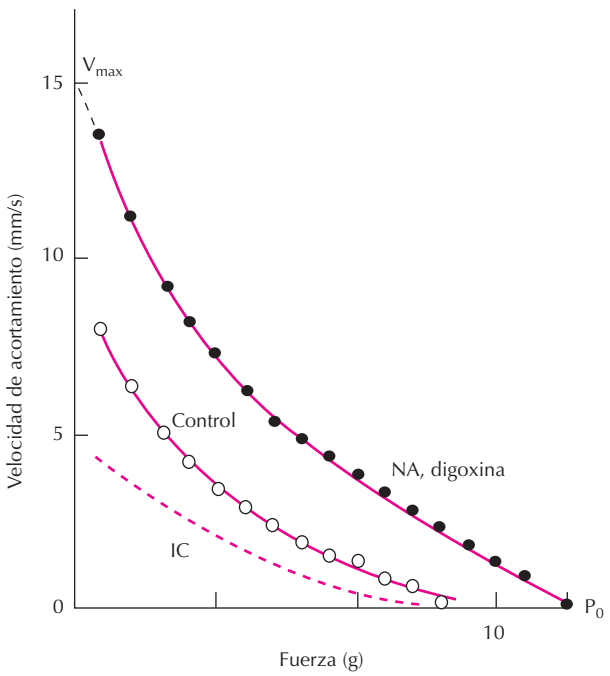


Figura 35.4. Relación fuerza-velocidad, expresando la velocidad máxima (Vmáx) y la presión isométrica máxima (Po) en situación de control, tras la administración de fármacos inotrópicos positivos (noradrenalina o NA, digoxina) o en presencia de insuficiencia cardíaca (IC).

trículo, que está determinada por las resistencias vasculares periféricas (poscarga). Como sería de esperar, un aumento de la poscarga reduce la velocidad de acortamiento cardíaco para cualquier estado contráctil, mientras que la reducción de la misma, tras la administración de fármacos vasodilatadores arteriales, aumenta la velocidad de acortamiento cardíaco. La velocidad de acortamiento cardíaco también depende de la longitud del sarcómero antes de la contracción, observándose que cuando esta longitud disminuye también lo hace la velocidad de acortamiento.

Los fármacos que aumentan la contractilidad cardíaca (catecolaminas, digoxina) aumentan la $V_{máx}$ en un 40%, mientras que la insuficiencia cardíaca disminuye la $V_{máx}$ (Fig. 35.4).

LA CONTRACTILIDAD CARDÍACA

En preparaciones auriculares o ventriculares aisladas, se puede definir la contractilidad como la fuerza que desarrolla el músculo cardíaco para una longitud dada de las células cardíacas. Sin embargo, en el corazón intacto, la contractilidad depende también de la precarga y de la poscarga, por lo que se prefiere hablar de *cambios en la contractilidad*, que expresan los cambios que se producen en el trabajo cardíaco cuando la precarga o la poscarga permanecen constantes. En estas condiciones, un aumento de la contractilidad incrementa el trabajo cardíaco (*efecto inotrópico positivo*), mientras que una reducción de la contractilidad lo disminuye (*efecto inotrópico negativo*).

Modulación de la contractilidad cardíaca

Los cambios de la contractilidad cardíaca pueden evaluarse analizando la curva de presión intraventricular izquierda durante la fase de contracción isovolumétrica mediante cateterismo cardíaco o ecocardiográficamente. Durante esta fase, las válvulas mitral y aórtica están cerradas, por lo que el ventrículo izquierdo queda aislado de la aurícula izquierda y de la aorta, y se contrae de forma isovolumétrica, ya que desarrolla tensión sin que se modifique el volumen intraventricular. En estas condiciones, la precarga y la poscarga son constantes, por lo que la pendiente máxima de la fase de ascenso de la curva de presión intraventricular ($+dp/dt_{máx}$) representa un buen índice de la velocidad de acortamiento y de la contractilidad de la célula cardíaca (Fig. 35.5). Además, durante esta fase es cuando el ventrículo desarrolla el máximo trabajo y tiene lugar el mayor consumo de O_2. A su vez, la pendiente máxima de la curva de caída de presión intraventricular durante la fase de relajación isovolumétrica ($–dp/dt_{máx}$) constituye un buen índice de la velocidad de relajación ventricular (Fig. 35.5).

Diversos neurotransmisores y fármacos aumentan o disminuyen la contractilidad cardíaca. Entre los factores que incrementan la contractilidad se incluyen la estimulación del tono simpático (ejercicio, estrés ansiedad), las catecolaminas (dopamina) y algunos fármacos (digoxina, teofilina, dobutamina, glucagón). Las variaciones en los niveles plasmáticos de Ca^{2+} iónico que aparecen en pacientes sometidos a hemodiálisis y los cambios de la frecuencia cardíaca también modifican la contractilidad. Así, el aumento de los niveles plasmáticos de Ca^{2+} y el aumento de la frecuencia cardíaca incrementan la contractilidad cardíaca. El aumento de la temperatura corporal (fiebre) también incrementa la frecuencia y el volumen minuto cardíacos, mientras que la hipotermia produce efectos opuestos. Las hormonas tiroideas aumentan la entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo-L y la hidrólisis del ATP cardíaco, lo que se traduce en un incremento de la frecuencia, la contractilidad y el volumen minuto cardíacos; por otro lado, aumentan la velocidad de captación del Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico y aceleran la velocidad de relajación cardíaca (*efecto lusitrópico positivo*). Lo contrario se observa en el hipotiroidismo.

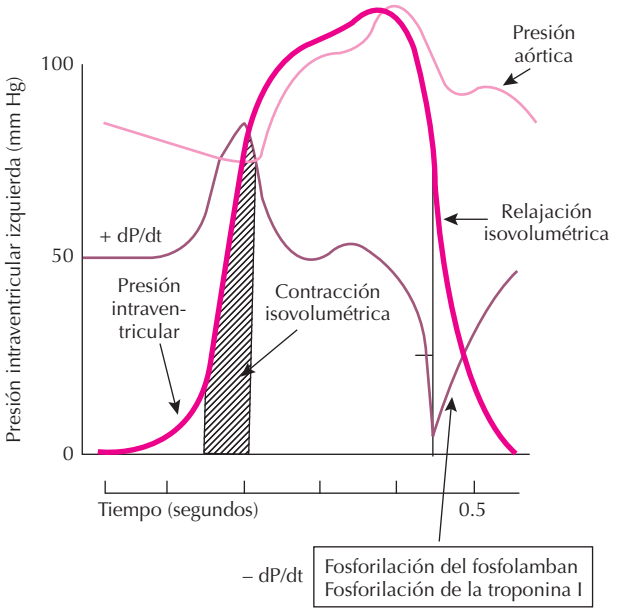


Figura 35.5. La velocidad máxima de la fase de ascenso de la curva de presión intraventricular ($dp/dt_{máx}$) y de descenso de la misma durante la fase de relajación isovolumétrica ($–dp/dt_{máx}$) constituyen, respectivamente, un índice de la velocidad de contracción y de relajación ventricular.

Inotropismo positivo

Los fármacos inotrópicos positivos actúan por dos mecanismos fundamentales: a) aumentando la $[Ca^{2+}]_i$, ya sea por estimular la entrada de Ca^{2+} desde el medio extracelular y/o su liberación desde los depósitos intracelulares y b) aumentando la sensibilidad de las proteínas contráctiles por el Ca^{2+}, es decir, que aumenta la fuerza desarrollada para cualquier $[Ca^{2+}]_i$. Todos los fármacos inotrópicos

positivos incrementan la fuerza contráctil desarrollada para cualquier presión de llenado ventricular y la velocidad de contracción y, por tanto, desplazan la curva de función ventricular hacia arriba y hacia la izquierda, mientras que los fármacos inotrópicos negativos y la insuficiencia cardíaca desplazan la curva hacia abajo y hacia la derecha (Fig. 35.3). A continuación analizaremos diversos factores que aumentan la contractilidad cardíaca.

Estimulación simpática. La noradrenalina liberada desde los terminales nerviosos simpáticos y las catecolaminas liberadas desde la médula suprarrenal interactúan con los receptores β_1-adrenérgicos cardíacos acoplados a proteínas Gs, activan la adenilil ciclasa, incrementan los niveles celulares de adenosina 3′, 5′-monofosfato cíclico (AMPc) y estimulan la proteína quinasa A (PKA) (Fig. 35.6). La PKA fosforila la subunidad α_1 de los canales de Ca^{2+} tipo-L cardíacos y facilita su apertura. El resultado es un aumento de la entrada de Ca^{2+} a su través, de la $[Ca^{2+}]_i$ y de la contractilidad y la frecuencia cardíacas. Además, la estimulación de los receptores β_1-adrenérgicos activa una quinasa que fosforila las cadenas ligeras de la miosina (MLC-2), lo que aumenta la sensibilidad de las proteínas contráctiles al Ca^{2+}. Es decir, las catecolaminas aumentan la contractilidad cardíaca por aumentar la $[Ca^{2+}]_i$ y la sensibilidad de las proteínas contráctiles por el Ca^{2+}. El resultado final de todos estos efectos es un aumento de los volúmenes latido y minuto cardíacos.

Además, la activación de la PKA fosforila otras dos proteínas. Por un lado, fosforila el fosfolamban, que estimula la actividad de la ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico y acelera la captación de Ca^{2+} en su interior. Por otro lado, fosforila la troponina I, acelera la velocidad de disociación del complejo Ca^{2+}-troponina T y disminuye la sensibilidad de la troponina T por el Ca^{2+}. Estos cambios se traducen en una rápida disminución de la $[Ca^{2+}]_i$ durante la diástole, una disociación de los enlaces cruzados entre la actina y la miosina, y una relajación más rápida de la célula cardíaca. Es decir, las catecolaminas producen efectos inotrópicos y lusitrópicos positivos.

Si ahora analizamos el efecto de la noradrenalina o del aumento del tono simpático sobre la curva de función ventricular, podemos observar que para cualquier nivel de presión diastólica final el volumen sistólico del ventrículo izquierdo es mayor que en condiciones control (Fig. 35.5).

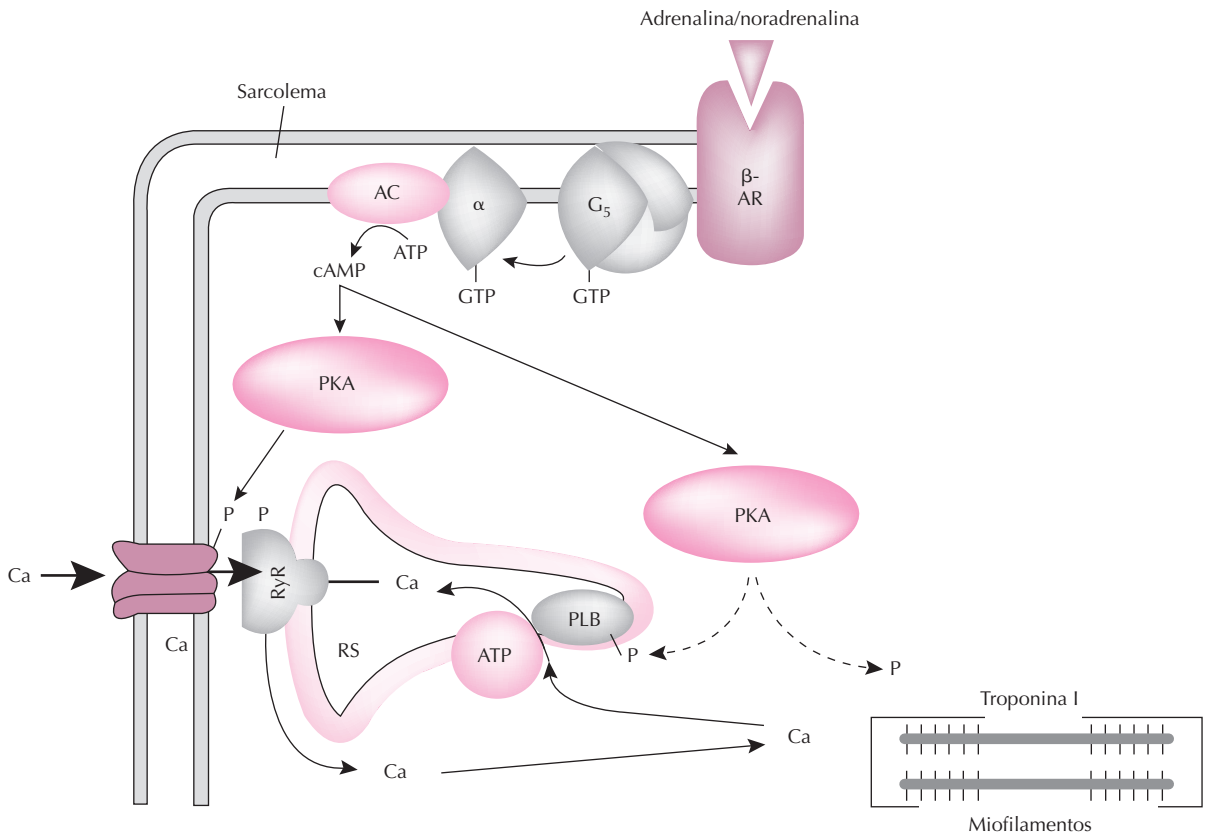


Figura 35.6. Vía de señalización implicada en los efectos inotrópicos y lusitrópicos positivos de los agonistas de los receptores β_1-adrenérgicos (β_1-AR) cardíacos. AC: adenilil ciclasa. AMPc: 3′,5′-monofosfato cíclico de adenosina. Gs: proteína Gs. I_{Ca}: corriente de entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo-L. PKA: proteína cinasa A. RyR: receptor de rianodina. PLB: fosfolamban. RS: retículo sarcoplásmico.

Como consecuencia, las curvas de función ventricular se desvían hacia arriba y hacia la izquierda.

Otros fármacos inotrópicos positivos. Los fármacos que aumentan los niveles celulares de AMPc (p. ej., los inhibidores de la fosfodiesterasa 3) o que activan la proteína quinasa C (angiotensina II, endotelina-1) aumentan la corriente de entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo-L (I_{Ca}) y facilitan la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico produciendo un efecto inotrópico positivo. La *digoxina* es un fármaco utilizado desde hace siglos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, que actúa inhibiendo la ATPasa Na^+/K^+-dependiente. Ello produce un aumento de la concentración de Na^+ intracelular, lo que a su vez estimula el intercambiador Na^+-Ca^{2+} y aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ a nivel de las proteínas contráctiles y la contractilidad cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el efecto inotrópico positivo de la digoxina desplaza la curva de función ventricular hacia arriba y hacia la izquierda, normalizando los volúmenes sistólico y minuto cardíacos (Fig. 35.3).

Inotropismo negativo

Diversas intervenciones disminuyen la contractilidad cardíaca. Esto es lo que sucede cuando disminuye la frecuencia cardíaca, en presencia de hipercapnia, isquemia o acidosis cardíacas, así como por algunos fármacos, como los antiarrítmicos, los antagonistas de los receptores β_1-adrenérgicos (propranolol), los calcioantagonistas (verapamilo, diltiazem, dihidropiridinas) y los anestésicos (halotano). La mayoría de estas intervenciones disminuyen la entrada de Ca^{2+} en la célula cardíaca y, con menor frecuencia, la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico. La insuficiencia cardíaca crónica, las miocardiopatías y la cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio) también reducen la contractilidad cardíaca. En la insuficiencia cardíaca (Fig. 35.3), la curva de función ventricular se desplaza hacia abajo y hacia la derecha, por lo que para cualquier presión diastólica final ventricular la fuerza de contracción y el volumen sistólico disminuyen.

La isquemia disminuye la contractilidad cardíaca por diversos mecanismos. En primer lugar, disminuye los niveles celulares de ATP, por lo que, indirectamente, inhibe la actividad de las ATPasas, tanto del retículo sarcoplásmico (SERCA2b) como del sarcolema, desensibiliza las proteínas contráctiles al Ca^{2+} y ocasiona una acumulación de ácido láctico, produciendo una acidosis intracelular. Por otro lado, la reducción de los niveles de ATP facilita que las cabezas pesadas de la miosina, que no son ocupadas por moléculas de ATP, persistan unidas a la actina y la reducción de la actividad de las ATPasa conduce a un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ durante la diástole. El resultado de estos dos efectos es que disminuye la velocidad de relajación y aumenta la rigidez muscular, pudiendo llegar a producirse en casos extremos una contractura cardíaca.

La acidosis intracelular disminuye la entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo-L y del intercambiador Na^+-Ca^{2+}, la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico y, por tanto, la $[Ca^{2+}]_i$. Además, disminuye la sensibilidad de las proteínas contráctiles por el Ca^{2+}. Como consecuencia, la acidosis disminuye la contractilidad cardíaca.

La estimulación de los terminales nerviosos parasimpáticos cardíacos deprime la contractilidad auricular, pero la depresión de la contractilidad ventricular es poco pronunciada. Aun así, la estimulación vagal puede disminuir la velocidad máxima de aumento de la curva de presión intraventricular y el volumen minuto cardíaco. Ello es debido, en parte, a que la acetilcolina liberada por los terminales vagales cardíacos inhibe la liberación de noradrenalina desde las terminaciones simpáticas cardíacas. Por otro lado, aunque la acetilcolina apenas si modifica la I_{Ca}, sí que inhibe el aumento de esta corriente iónica producida por las catecolaminas, antagonizando de esta forma su efecto inotrópico positivo. Es decir, el tono parasimpático-vagal contrarresta el aumento de la contractilidad y frecuencia cardíacas producido por la activación nerviosa simpática. De esta forma, el sistema nervioso vegetativo modula la contractilidad y la frecuencia cardíacas de acuerdo con las necesidades del organismo.

Efecto de la frecuencia cardíaca sobre la contracción cardíaca

La frecuencia cardíaca, la ley de Frank-Starling y el tono simpático, son los tres factores que regulan de forma inmediata la contractilidad cardíaca y las demandas miocárdicas de O_2. En condiciones normales, al aumentar la frecuencia de estimulación también lo hace la contractilidad cardíaca (*fenómeno de escalera*). Este aumento de la contractilidad se ha atribuido a que al aumentar el número de latidos-despolarizaciones por minuto se incrementa la entrada de Na^+ y Ca^{2+} a la célula cardíaca. El aumento de la entrada de Ca^{2+} incrementa directamente la $[Ca^{2+}]_i$ y la contractilidad cardíaca, mientras que el aumento de la concentración intracelular de Na^+ estimula el intercambiador Na^+-Ca^{2+} e incrementa la $[Ca^{2+}]_i$ y la contractilidad cardíaca.

Si estimulamos la frecuencia cardíaca con un marcapaso podemos observar que la contractilidad y el volumen minuto cardíacos máximos se alcanzan a la frecuencia de 120-150 latidos/min, ya que a frecuencias superiores se produce un bloqueo de la conducción de alguno de los impulsos a través del nodo auriculoventricular. Sin embargo, durante el ejercicio físico intenso se pueden tolerar frecuencias de hasta 170-180 latidos/min, pues en estas circunstancias el aumento del tono simpático (estimulación β_1-adrenérgica) acorta el período refractario y acelera la velocidad de conducción a través del nodo auriculoventricular, lo que facilita el paso de los impulsos cardíacos desde las aurículas a los ventrículos.

Por el contrario, a frecuencias cardíacas comprendidas entre 45 y 55 latidos/min, el volumen minuto se reduce muy poco, ya que en estas condiciones aumenta la duración de la diástole y, por tanto, el volumen ventricular que distiende la pared ventricular al final de la diástole.

Este efecto incrementa la presión diastólica final ventricular y, por la ley de Frank-Starling, aumenta el volumen sistólico. Este aumento compensa la reducción de la frecuencia cardíaca (volumen minuto = volumen sistólico × frecuencia cardíaca), por lo que el volumen minuto no se modifica.

BIBLIOGRAFÍA

Bers DM. Excitation-contraction coupling. *Nature* 2002; 415:198-205.

Fozzard HA, Jennings RB, Harber E, Katz AM, Morgan HE. *The Heart and Cardiovascular System*. New York, Raven Press, 1991.

Gorcsan J *et al*. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue Doppler echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 2423-2433.

Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56:56-64.

Katz AM. *Physiology of the Heart,* 2ª ed. New York, Raven Press, 1992.

Opie LH. *Heart physiology*. 4ª ed. Londres, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Schiller NB *et al*. Analysis of left ventricular systolic function. *Heart* 1996; 75:17-26.

Schwinger R *et al*. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. *Circ Res* 1994; 74:959-969.

Capítulo 36

La función de bomba del corazón: el ciclo cardíaco

Juan Tamargo y Eva Delpón

- Introducción
- El ciclo cardíaco
- Ruidos cardíacos
- Curva presión-volumen del ventrículo izquierdo
- Trabajo cardíaco
- Componentes del trabajo y del consumo miocárdico de O_2
- Adaptación del sarcómero a diversos tipos de sobrecarga
- Volumen sistólico y volumen minuto cardíacos
- Fracción de eyección
- Regulación del volumen minuto
- Propiedades diastólicas del ventrículo
- Insuficiencia cardíaca
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La función del corazón es enviar un volumen de sangre oxigenada adecuado a las necesidades metabólicas de los tejidos. La función de bomba que ejerce el músculo cardíaco depende de la contracción y relajación sincronizada de las aurículas y los ventrículos y de la integridad anatómica y funcional de las válvulas auriculoventriculares y semilunares, que regulan el flujo de la sangre a través del corazón, y se traduce en cambios de presión, flujo y volumen durante el ciclo cardíaco. En este capítulo analizaremos la función de bomba del músculo cardíaco y su expresión más evidente, el volumen minuto, así como los factores que lo regulan.

EL CICLO CARDÍACO

El ciclo cardíaco comprende la sucesión de fenómenos eléctricos y mecánicos, así como los cambios en presión, flujo y volumen de sangre, que tienen lugar en las cavidades auriculares y ventriculares durante cada latido cardíaco. Es un fenómeno extraordinariamente complejo, que consta de dos fases: la *diástole*, durante la cual las cavidades cardíacas se relajan y se llenan de sangre, y la *sístole*, durante la cual las aurículas y los ventrículos se contraen, expulsando la sangre hacia los ventrículos y hacia la circulación pulmonar y sistémica, respectivamente. En cualquier caso, es importante recordar que el flujo de sangre a través de las cavidades cardíacas está controlado por cambios de presión, desde la zona donde la presión es más alta hacia aquella en que la presión es más baja.

Clásicamente se tomó como modelo el corazón (aurícula y ventrículo) izquierdo, aunque todas las fases se producen también en el corazón derecho, como posteriormente analizaremos. La Figura 36.1 muestra los cambios en las presiones auriculares, ventriculares y en la aorta, en el volumen ventricular y en el ECG, así como el registro de los ruidos cardíacos que pueden auscultarse con un estetoscopio o podemos registrar en un fonocardiograma. En un individuo sano cuya frecuencia cardíaca en reposo sea de 75 latidos/minuto, el ciclo cardíaco dura unos 800 ms, de los que 300 ms corresponden a la sístole y 500 ms a la diástole. En la Tabla 36.1 se resume la duración de las distintas fases del ciclo cardíaco.

Sístole auricular o fase de llenado diastólico ventricular activo

El primer acontecimiento del ciclo cardíaco es la generación de un potencial de acción en las células del nódulo sinusal que despolariza ambas aurículas, dando lugar a la onda P del electrocardiograma (ECG) (Fig. 36.1). La sístole auricular dura unos 60 ms, precediendo en unos 20 ms la sístole de la aurícula derecha a la de la izquierda. Cuando la aurícula izquierda se contrae (sístole) la presión intraauricular izquierda aumenta hasta 0.5-1.1

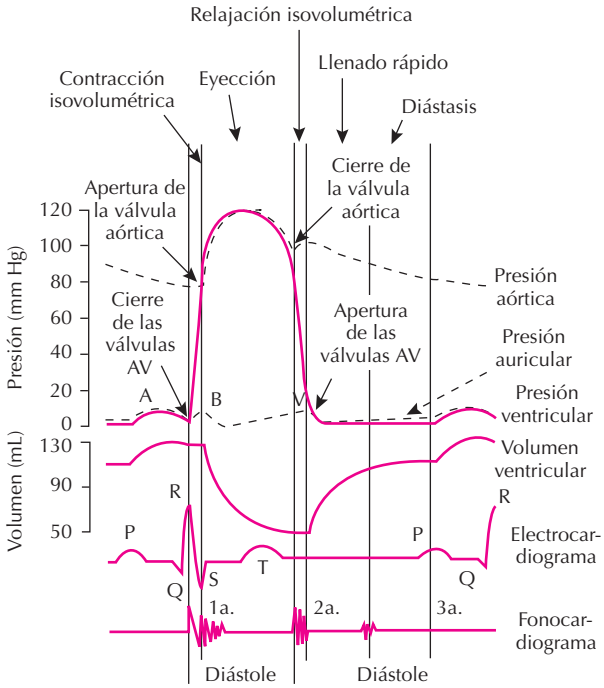


Figura 36.1. Cambios en la función del ventrículo izquierdo durante el ciclo cardíaco. Se muestran los cambios producidos en la presión auricular y ventricular izquierda, en la presión aórtica, en el volumen intraventricular, en el electrocardiograma (ECG) y en el fonocardiograma. AV: auriculoventriculares.

kPa (4-8 mm Hg) y como las válvulas auriculoventriculares están abiertas, envían una cantidad adicional de sangre al ventrículo, produciendo un aumento transitorio de las presiones auricular (onda *a*) y ventricular, así como del volumen ventricular. Puesto que la sístole auricular aumenta el volumen de sangre que llena el ventrículo, se la incluye dentro de la diástole ventricular y se la denomina fase de llenado diastólico ventricular activo o de llena-

Tabla 36.1. Duración de las fases del ciclo cardíaco en el hombre adulto

Ciclo cardíaco	Duración (ms)
Sístole	
Contracción isovolumétrica	*50*
Eyección máxima	*90*
Eyección reducida	*130*
Protodiástole	*40*
Total	*310*
Diástole	
Relajación isovolumétrica	*80*
Llenado rápido	*110*
Diástasis	*190*
Sístole auricular	*110*
Total	*490*
Total ciclo cardíaco	*800*

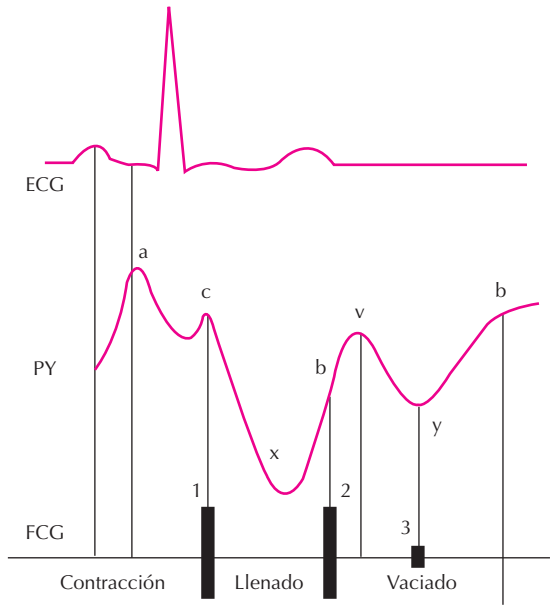


Figura 36.2. Correlación entre el electrocardiograma (ECG), el pulso yugular (PY) y el fonocardiograma (FCG) durante el ciclo cardíaco. Dado que se registra el pulso yugular, la actividad mecánica (contracción, llenado, vaciado) hace referencia al corazón derecho.

do auricular. Al contraerse la aurícula derecha, la sangre que no puede entrar en el ventrículo derecho refluye hacia las venas cavas, dando lugar a la onda *a* del pulso venoso (véase Capítulo 39). Hay que recordar que las ondas positivas del pulso venoso coinciden con un retraso o incluso con la inversión del flujo, mientras que cada depresión indica una aceleración del retorno venoso (Fig. 36.2).

La cantidad de sangre almacenada en el ventrículo tras finalizar la contracción auricular e inmediatamente antes de la sístole ventricular, se denomina *volumen diastólico final*, que constituye el punto de referencia para calcular la fracción de eyección y en condiciones normales es de unos 110-130 mL (Fig. 36.3).

En condiciones fisiológicas, el 85% del llenado ventricular tiene lugar antes de la contracción auricular, por lo que, en condiciones normales, contribuye sólo en un 15%, o incluso menos en presencia de bradicardia, al llenado diastólico ventricular. Sin embargo, cuando se necesita aumentar el volumen minuto cardíaco, tal como sucede durante el ejercicio, la sístole auricular juega un importante papel en el llenado ventricular. Igualmente, en pacientes con estenosis de la válvula mitral o cuando disminuye la distensibilidad ventricular, tal como sucede en la miocardiopatía hipertrófica, la sístole auricular puede aportar hasta el 35% del volumen diastólico final. En todas estas circunstancias, la contracción auricular es un mecanismo de reserva de la función cardíaca y la pérdida de la contracción auricular disminuye el llenado ventricular y, por tanto, el volumen de sangre expulsada durante la sístole ventricular. Por el contrario, en pacientes con fibrilación auricular, las aurículas se contraen de forma irregular y a frecuencias tan altas (> 350 latidos/minuto) que su contracción apenas participa en el llenado ventricular.

Tras la contracción auricular, la presión desciende tanto en la aurícula como en el ventrículo, pero lo hace antes en aquélla que en éste, y se invierte la polaridad del gradiente de presión a través de la válvula auriculoventricular, superando la presión ventricular a la auricular.

Sístole ventricular

Tras la sístole auricular, el impulso cardíaco se conduce lentamente (0.05-0.1 m/s) a través del nódulo auriculoventricular (espacio PR del electrocardiograma) y, a continuación pasa al fascículo de His, a sus ramas y a las fibras de Purkinje, lo que produce la contracción sincrónica de ambos ventrículos unos 0.15 s después de producirse la contracción auricular. Desde el punto de vista eléctrico, la sístole ventricular es el periodo comprendido entre el complejo QRS y el comienzo de la onda T del ECG, mientras que desde el punto de vista mecánico comprende el espacio de tiempo que transcurre desde el cierre de las válvulas auriculoventriculares (primer ruido) hasta el cierre de las semilunares (segundo ruido cardíaco).

Si dividimos el sistema circulatorio en un sistema de alta presión, representado por el ventrículo izquierdo y el sistema arterial, y un sistema de baja resistencia, que se extiende desde los capilares hasta la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo es una bomba de presión que tiene la cualidad de pertenecer a ambos sistemas, al de baja presión durante la diástole y al de alta presión durante la sístole, ya que debe vaciar su contenido contra la alta resistencia impuesta por la aorta. Por el contrario, el ventrículo derecho es una bomba de volumen que pertenece al sistema de baja presión y vacía su contenido contra las bajas resistencias de las arterias pulmonares a lo largo de todo el ciclo cardíaco.

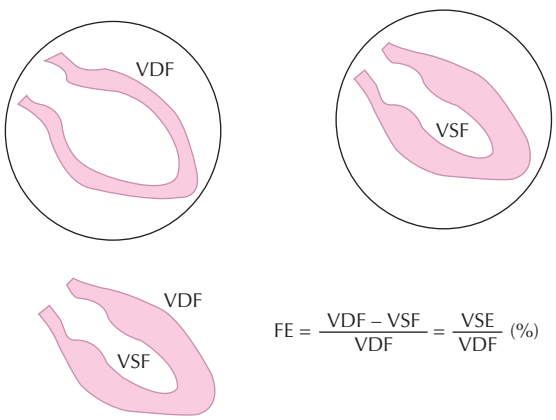


Figura 36.3. Modo de calcular por angiografía la fracción de eyección (FE). VDF: volumen diastólico final. VSF: volumen sistólico final. VSE: volumen sistólico de eyección.

Fase de contracción isovolumétrica. Es la primera fase de la sístole ventricular y dura unos 50 ms. Comienza con la onda R del ECG y el primer ruido cardíaco y termina cuando la presión intraventricular supera la presión diastólica aórtica y se abre la válvula aórtica.

En esta fase, el ventrículo izquierdo, que es una bomba de presión, desarrolla tensión y, como consecuencia, la presión intraventricular aumenta rápidamente. Cuando al cabo de 20 ó 30 ms la presión intraventricular alcanza unos 10-30 mm Hg, la válvula mitral se cierra impidiendo el reflujo de sangre a la aurícula y retrocede hacia la aurícula, produciéndose el primer ruido cardíaco a la auscultación y la onda *c* de la curva de presión auricular. En estas condiciones, el ventrículo izquierdo queda aislado de la aurícula derecha y de la aorta y se contrae de forma isovolumétrica, ya que el ventrículo desarrolla tensión, pero el volumen ventricular no varía. Por tanto, la contracción isovolumétrica permite al ventrículo izquierdo pasar rápidamente del sistema de baja presión de la circulación venosa pulmonar al de alta presión de la circulación aórtica-sistémica.

Durante la fase de contracción isovolumétrica, la cavidad ventricular izquierda se estrecha y alarga y el grosor de la pared aumenta un 25-35%. Ello se debe a la contracción de la pared ventricular, al abombamiento de la válvula mitral que se proyecta hacia la aurícula izquierda y al desplazamiento de la punta del corazón hacia la pared torácica, que da lugar al latido de punta que puede auscultarse en el quinto espacio intercostal. Además, durante esta fase tiene lugar un ligero giro antihorario de la superficie externa del ventrículo izquierdo siguiendo la orientación de las células cardíacas señalada por Torrent Guasp. Todos estos cambios preparan al ventrículo para realizar el bombeo de sangre a una presión y una velocidad adecuadas durante la fase de eyección.

Fase de eyección. La función primordial de bomba del corazón se cumple en la fase de eyección, durante la cual ambos ventrículos vacían el 60-70% de su contenido hacia la circulación pulmonar (ventrículo derecho) y sistémica (ventrículo izquierdo).

Cuando la presión del ventrículo izquierdo excede la presión diastólica aórtica (10.6 kPa u 80 mm Hg) se produce la apertura de la válvula aórtica, comienza la fase de eyección y el volumen intraventricular disminuye rápidamente. En realidad, la eyección comienza incluso antes de la apertura de la válvula aórtica, ya que antes de abrirse, ésta se abomba hacia la aorta, produciendo un desplazamiento de sangre que da lugar al comienzo del pulso carotídeo.

La función primordial de la fase de eyección es imprimir velocidad a la sangre expulsada por los ventrículos, lo que a su vez está determinado por el gradiente de presión a través de la válvula aórtica y las propiedades elásticas de la aorta y de las grandes arterias de conductancia, que se distienden durante la sístole. En la curva de presión aórtica podemos distinguir una fase de eyección ventricular rápida y otra reducida (Figs. 36.1 y 36.4). Durante la fase de eyección rápida, que ocupa el primer tercio de la sístole, tiene lugar la eyección del 60-75% de la sangre almacenada en el ventrículo izquierdo hacia la aorta y las

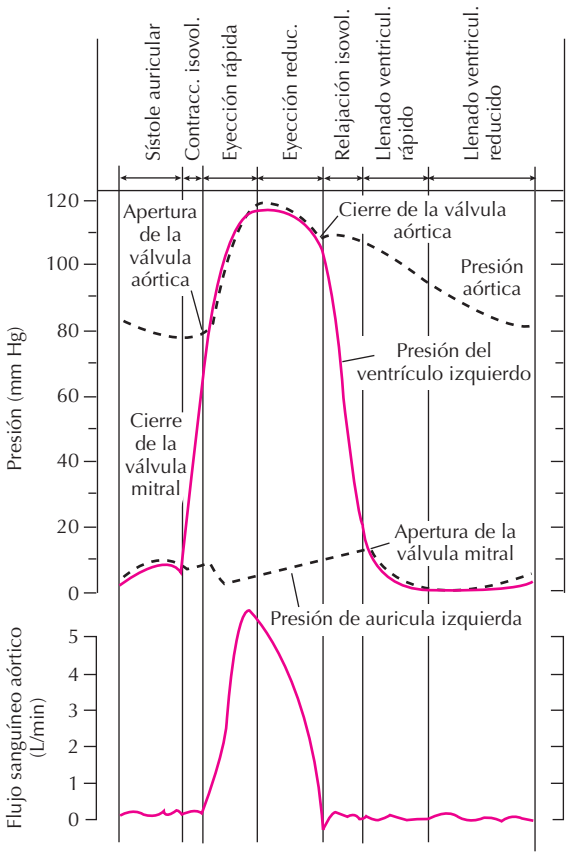


Figura 36.4. Cambios de la presión de la aorta, del ventrículo y de la aurícula izquierdos y del flujo sanguíneo aórtico durante un ciclo cardíaco.

presiones intraventricular y aórtica alcanzan su valor máximo (16 kPa o 120 mm Hg). Si ahora analizamos la curva del flujo aórtico (Fig. 36.4), podemos observar que éste aumenta marcadamente al comienzo de la fase de eyección rápida y alcanza su máximo durante la parte ascendente de la curva de presión aórtica; a continuación el flujo aórtico comienza a disminuir, a pesar de que las presiones aórtica y ventricular continúan aumentando hasta alcanzar su valor máximo. La razón de esta disparidad es que sólo el 40% del volumen de eyección fluye hacia la periferia, mientras que el 60% restante distiende las grandes arterias elásticas de conductancia, es decir, el 60% del volumen de eyección se inyecta en un sistema esencialmente cerrado. Ello crea una presión sistólica en las arterias elásticas que mantiene el flujo sanguíneo a través de los vasos de conductancia durante la diástole, cuando tiene lugar la contracción o retroceso elástico de la pared arterial. Es decir, la presión arterial en la aorta es la resultante de la función de bomba del ventrículo izquierdo, la elasticidad arterial y las resistencias periféricas.

Durante la fase de eyección reducida, la presión aórtica supera a la intraventricular y el flujo sanguíneo aórtico disminuye rápidamente, a pesar de que el ventrículo

izquierdo está contraído y el flujo de sangre desde la aorta hacia las arterias periféricas supera al flujo de salida desde el ventrículo, por lo que las presiones ventricular y aórtica disminuyen y la fase de eyección cesa. Durante la sístole, el ventrículo no se vacía por completo, sino que al final de la fase de eyección queda una cierta cantidad de sangre, que constituye el volumen sistólico final o volumen residual (Fig. 36.3).

Durante la fase de eyección, la cavidad del ventrículo izquierdo y la superficie epicárdica se estrechan en todos sus diámetros (anteroposterior, transversal y longitudinal). Al mismo tiempo descienden los planos mitral y aórtico, el tracto de salida del ventrículo izquierdo se mantiene abierto y las arterias coronarias epicárdicas se hacen tortuosas al reducirse el tamaño externo del corazón. A su vez, el descenso de la base del corazón actúa como un émbolo de aspiración, que aumenta el retorno venoso, por lo que el corazón en esta fase se comporta como una bomba aspirante-impelente.

Fase de eyección en el ventrículo derecho. El ciclo cardíaco del ventrículo derecho es similar al del izquierdo, pero las presiones desarrolladas durante la sístole son más bajas, ya que debe vaciar su contenido contra las resistencias pulmonares que son inferiores a las de la aorta. Así, la presión auricular aumenta hasta 0.5-0.8 kPa (4-6 mm Hg) durante la sístole y la presión máxima alcanzada durante la fase de eyección ventricular es de 3.3 kPa (25 mm Hg). Además, durante la fase de eyección el tabique interventricular se abomba hacia el ventrículo derecho, contribuyendo activamente a su vaciamiento. Al mismo tiempo, el descenso del plano tricúspide actúa de émbolo de aspiración, que acelera el retorno venoso y produce la onda *x* del pulso venoso.

Al ser el ventrículo derecho una bomba de volumen, es mucho más sensible a los cambios de la presión de llenado ventricular y de la respiración que el ventrículo izquierdo. La inspiración, al disminuir la presión intratorácica, aumenta el llenado y el volumen de eyección del ventrículo derecho y retrasa el componente pulmonar del segundo ruido cardíaco (desdoblamiento del segundo ruido).

Diástole ventricular

El final de la onda T del ECG señala el comienzo de la relajación cardíaca, en la que podemos distinguir cuatro fases: de relajación isovolumétrica, de llenado rápido, de llenado lento o diástasis y de llenado auricular. Durante la fase de llenado rápido se produce el 80% del llenado ventricular, durante la fase de llenado lento el 5% y el 15% restante tiene lugar durante la fase de llenado auricular.

Fase de relajación isovolumétrica. Al final de la sístole, las presiones intraventriculares disminuyen rápidamente. Tan pronto como la presión en la aorta y en la arteria pulmonar superan la presión intraventricular se produce el reflujo de sangre hacia los ventrículos y el cierre de las válvulas semilunares que produce el segundo ruido cardíaco. Además, el cierre de la válvula aórtica produce una escotadura o muesca en la rama descendente de la curva de presión aórtica. En este momento, la presión ventricular excede todavía la auricular y las válvulas mitral y tricúspide permanecen cerradas, por lo que el ventrículo izquierdo vuelve a ser una cámara cerrada y la sangre no entra ni sale de los ventrículos. Durante esta fase que dura unos 80 ms, el músculo ventricular se relaja y la presión intraventricular disminuye hasta alcanzar valores inferiores a 1.3 kPa (10 mm Hg), pero el volumen ventricular permanece constante, por lo que se la denomina de *relajación isovolumétrica*. Sin embargo, a pesar de que la presión intraventricular desciende bruscamente, la presión aórtica disminuye gradualmente y se mantiene alrededor de 80 mm Hg durante toda la diástole; ello es debido a que la sangre almacenada en la aorta y en las arterias distendidas fluye de forma continua hacia los vasos periféricos como consecuencia de la relajación de la pared vascular. La fase de relajación isovolumétrica termina cuando la presión intraventricular disminuye por debajo de la intraauricular; en ese momento, las válvulas auriculoventriculares se abren y comienza la fase de llenado ventricular rápido.

Durante la sístole ventricular, las aurículas se encuentran en fase de diástole, y acumulan lentamente la sangre procedente de las venas pulmonares (aurícula izquierda) y de las venas cavas (aurícula derecha), lo que produce un aumento progresivo de la presión intraauricular, que alcanza su máximo a nivel de la onda *v* de la curva de presión auricular.

Fase de llenado rápido. Cuando la presión ventricular desciende por debajo de la auricular, se produce la apertura de las válvulas auriculoventriculares y los ventrículos comienzan a llenarse, muy rápidamente al principio, por la sangre procedente del territorio venoso que se ha acumulado en las aurículas durante la sístole ventricular. Durante esta fase, que dura el primer tercio de la diástole (110 ms), las presiones auriculares y ventriculares disminuyen a cero, o por debajo de cero, a pesar de que aumenta el volumen ventricular, ya que el ventrículo se relaja y ejerce muy poca fuerza sobre la sangre que ocupa su cavidad. Durante el resto de la diástole, las presiones auriculares y ventriculares se igualan, superando ligeramente la auricular a la ventricular.

El hecho de que la eyección ventricular sea prácticamente completa al comienzo de la sístole y el llenado ventricular tenga lugar principalmente al comienzo de la diástole es un mecanismo de seguridad del corazón, que asegura que la eyección y el llenado ventriculares no se vean seriamente comprometidos cuando aumenta la frecuencia ventricular y los tiempos de contracción y de relajación cardíaca se acortan, tal como sucede durante el ejercicio físico, en situaciones de estrés emocional o en presencia de taquicardia.

La fase de llenado rápido no es un proceso estrictamente pasivo, dependiente del gradiente de presión auriculoventricular, sino que en la primera parte de esta fase hay probablemente un *mecanismo de succión activa*, como consecuencia de la rápida expansión de la cavidad ventricular al comienzo de la diástole. Este mecanismo de suc-

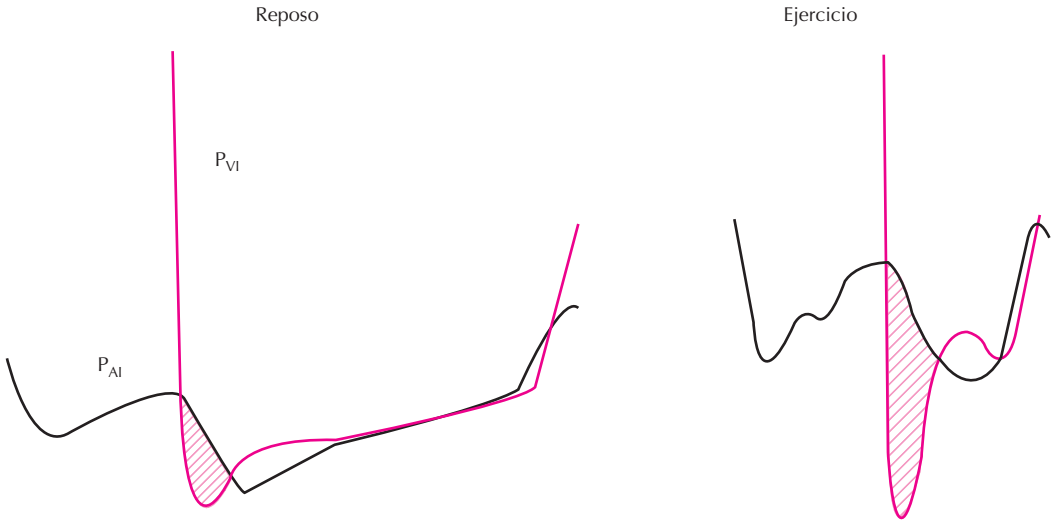


Figura 36.5. Mecanismo de succión durante la fase de llenado rápido del ventrículo izquierdo. Obsérvese como durante el ejercicio la presión intraventricular (PIV) disminuye muy por debajo de la intrauricular izquierda. Este aumento del gradiente de presión facilitaría el paso de sangre de la aurícula al ventrículo izquierdo.

ción es más evidente cuando aumenta el tono simpático y durante el ejercicio físico. En estas circunstancias, aumenta la velocidad de relajación ventricular y la presión mínima del ventrículo izquierdo disminuye incluso por debajo de 0 mm Hg en un momento en el que el ventrículo se expande y la presión de la aurícula izquierda no se modifica (Fig. 36.5). Estos cambios incrementan el gradiente de presión a través de la válvula mitral y aumentan la velocidad de llenado ventricular, lo que facilitaría el mecanismo de succión.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la succión ventricular:

a) El retroceso elástico pasivo de la pared ventricular al comienzo de la diástole. Durante la sístole la torsión de los helicoides musculares cardíacos incrementa la tensión interfascicular, mientras que al comienzo de la diástole la tensión acumulada durante la sístole disminuye rápidamente, el músculo cardíaco se relaja y la cavidad ventricular se expande como si se tratara de un resorte con propiedades elásticas. Estos cambios se convierten en un mecanismo de succión que facilita la entrada de sangre desde la aurícula al ventrículo.

b) Factores hemodinámicos. Una vez que se abre la válvula mitral, el ventrículo se dilata de forma explosiva a expensas de un aumento brusco del radio intracavitario y de una reducción del grosor intraventricular, efectos que también facilitarían la entrada de sangre desde la aurícula derecha.

c) Un "efecto de manga de riego", que se produciría como consecuencia del marcado aumento del flujo sanguíneo a través de las grandes arterias coronarias epicárdicas al comienzo de la diástole. Al llenarse de sangre las arterias coronarias durante la diástole distienden en cierta medida el miocardio ventricular, como si el ventrículo fuera un cuerpo cavernoso y existiera un mecanismo eréctil que produjera la distensión pasiva de la cavidad ventricular.

Fases de llenado lento (diástasis) y de llenado auricular. Durante la fase de diástasis, que dura unos 190 ms, el ventrículo derecho continúa llenándose lentamente a partir de la sangre venosa procedente de las venas cavas y el izquierdo a partir de la procedente de las venas pulmonares, produciéndose un aumento gradual de las presiones auriculares y ventriculares y del volumen ventricular. En este momento, la presión diastólica aórtica ha disminuido hasta 10.6 kPa (80 mm Hg) y la presión diastólica en la arteria pulmonar es de 1 kPa (8 mm Hg).

Al final de esta fase, las aurículas se despolarizan (onda P del ECG) y su contracción, que contribuye a la fase final del llenado ventricular, se refleja como un ligero aumento de las presiones intraauricular e intraventricular (onda *a*). Es en este momento cuando se inicia un nuevo ciclo cardíaco.

Función de la aurícula en el ciclo cardíaco. Como ya hemos mencionado, las aurículas desempeñan un importante papel en el ciclo cardíaco. En primer lugar, su contracción ayuda al llenado ventricular, particularmente en presencia de taquicardia, estenosis mitral o cuando disminuye la distensibilidad ventricular. En segundo lugar, cuando se dilata la cavidad auricular (fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca) se estimulan sensores de volumen que incrementan la liberación de péptidos natriuréticos auriculares, que exhiben propiedades vasodilatadoras arteriovenosas y facilitan la eyección ventricular. Además, las aurículas contienen mecanorreceptores que incrementan la frecuencia cardíaca en un 10-20% y contribuyen a la taquicardia de ejercicio cuando aumenta el retorno venoso y la distensión de la pared de la aurícula derecha (*reflejo de Bainbridge*).

Mecánica de la contracción cardíaca

Un hecho destacado es que aunque el acortamiento de los sarcómeros cardíacos durante la sístole es de tan sólo un 12%, el vaciamiento del ventrículo (fracción de eyección) es del 60-70%. Más aún, si comparamos el músculo esquelético de un levantador de peso con lo que sucede durante la sístole ventricular, es evidente que el músculo esquelético se engrosa menos de un 10%, mientras que el engrosamiento del músculo cardíaco alcanza un 40%. Estas diferencias podrían explicarse con base en la disposición anatómica de la musculatura y en la geometría de la contracción ventricular. Siguiendo el modelo de la anatomía cardíaca propuesta por Torrent Guasp (Fig. 36.6), el helicoide irregular anudado a los grandes vasos cardíacos al contraerse y retorcerse sobre el contenido sanguíneo produciría el aumento de la presión intraventricular, el acortamiento longitudinal que da lugar al descenso de la base y a la retracción de la punta del corazón y al engrosamiento de las paredes cardíacas. Además, durante la sístole ventricular se observa un movimiento de torsión de la pared de ambos ventrículos, actuando de charnela el tabique interventricular, girando en sentido antihorario el ventrículo izquierdo y en sentido horario el ventrículo derecho, vistos desde la punta del corazón.

RUIDOS CARDÍACOS

Durante el ciclo cardíaco es posible auscultar o registrar gráficamente en un fonocardiograma hasta cuatro ruidos cardíacos, que están producidos por la vibración de las paredes de las cámaras cardíacas, el cierre de las válvulas auriculoventriculares y semilunares, y las oscilaciones del flujo de sangre (Fig. 36.7).

El primer ruido ("*lub*") es una vibración amplia que aparece 20 ms después de comenzar el complejo QRS en el ECG y se origina por el cierre de las válvulas auriculoventriculares durante la fase de contracción isovolumétrica de los ventrículos. El cierre de la tricúspide se ausculta mejor en el quinto espacio intercostal, inmediatamente a la derecha del esternón y el cierre de la válvula mitral a nivel de la punta del corazón, que corresponde al quinto espacio intercostal izquierdo en línea con la mitad de la clavícula. El segundo ruido cardíaco ("*tub*") es más breve y agudo y se produce al comienzo de la relajación ventricular (coincide con el final de la onda T del ECG), cuando la presión intraventricular disminuye por debajo de la presión arterial pulmonar y aórtica. En este momento, el cierre y el retroceso de las válvulas aórtica y pulmonar producen oscilaciones en la columna de sangre y de la pared ventricular. En ocasiones se escuchan dos componentes en el segundo ruido, que corresponden al cierre de cada una de las válvulas, aórtica y pulmonar, por separado; este desdoblamiento del segundo ruido desaparece durante la espiración. Los puntos idóneos para auscultar el cierre de las válvulas semilunares pulmonar y aórtica son el segundo espacio intercostal izquierdo y derecho, respectivamente.

Con más dificultad es posible auscultar otros dos ruidos cardíacos. El tercer ruido aparece tras la apertura de las válvulas mitral y tricúspide y coincide con la fase de llenado rápido ventricular. Este ruido se escucha mejor en niños, durante el ejercicio o el embarazo y en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). El cuarto ruido se produce

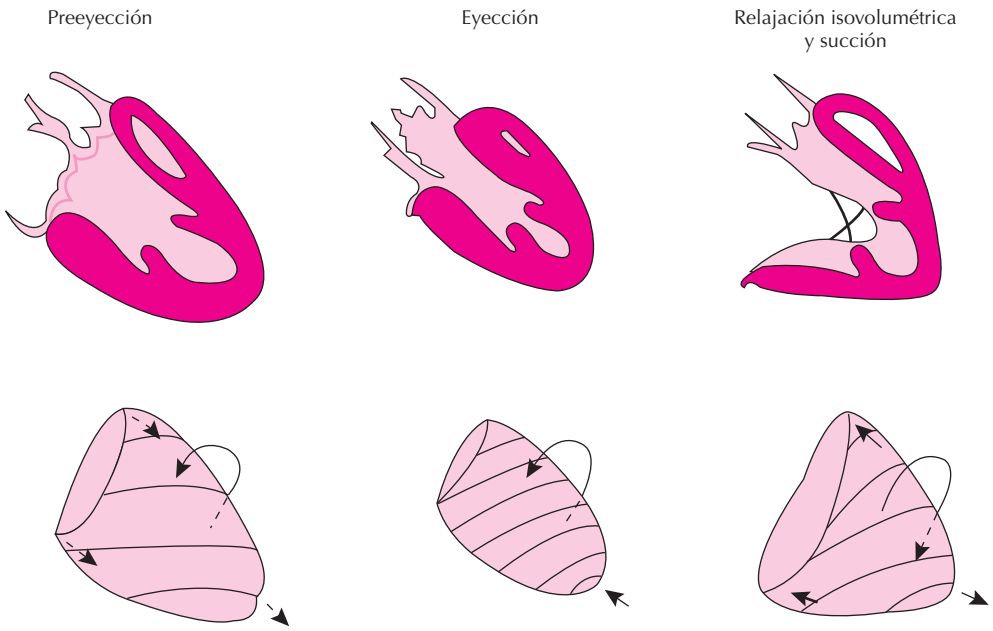


Figura 36.6. Cambios producidos durante el ciclo cardíaco en la cavidad ventricular (panel superior) y en la superficie externa del corazón (panel inferior). Las flechas indican los movimientos de giro de la superficie externa del corazón.

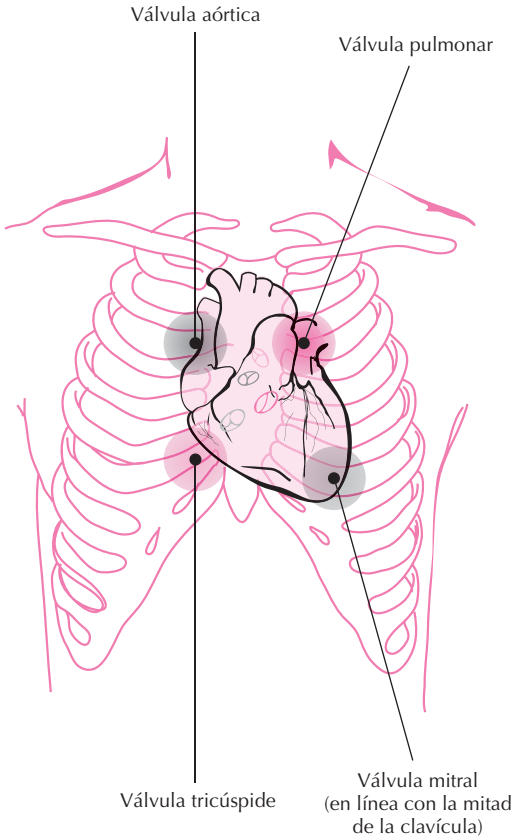


Figura 36.7. Áreas de la superficie torácica donde se coloca el estetoscopio para auscultar mejor los ruidos cardíacos.

por aceleración del flujo sanguíneo auriculoventricular durante la sístole auricular.

Soplos cardíacos

En condiciones fisiológicas, el flujo sanguíneo es laminar y silencioso, pero cuando éste se hace turbulento se producen ruidos a los que denominamos *soplos*. Sin embargo, los soplos no siempre traducen una anomalía cardíaca grave; de hecho, muchas personas presentan soplos detectables que no comprometen de forma grave la capacidad de bomba del corazón.

Los soplos cardíacos aparecen cuando: a) el flujo se realiza a gran velocidad o es muy voluminoso, como ocurre en los estados circulatorios hipercinéticos (fiebre, hipertiroidismo, emociones, embarazo, etc.), b) disminuye la viscosidad sanguínea (anemia) y c) existe una enfermedad de las válvulas cardíacas o defectos congénitos de los septos interauricular o interventricular. Cuando una válvula se estrecha (estenosis) el flujo a su través está acelerado y se hace turbulento, mientras que cuando es insuficiente, la sangre fluye de regreso a su través (regurgitación). El momento (sístole, diástole), el timbre y la morfología de los soplos ayudan al diagnóstico de la lesión valvular.

CURVA PRESIÓN-VOLUMEN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La Figura 36.8 muestra la *curva presión-volumen* que resume los cambios de presión y de volumen que se producen en el ventrículo izquierdo a lo largo del ciclo cardíaco. La curva presión-volumen describe de forma indirecta la ley de Frank-Starling, ya que correlaciona la fuerza desarrollada por el ventrículo izquierdo, representada por la presión ventricular y la longitud del músculo, representada indirectamente por el volumen ventricular al final de la diástole.

Podemos observar que la fase de llenado diastólico ventricular se inicia con la apertura de la válvula mitral, cuando el volumen sistólico final es de unos 45 mL y la presión intraventricular es cercana a 0 mm Hg (d) y finaliza cuando se cierra la válvula mitral (a). Durante esta fase, la apertura de las válvulas auriculoventriculares y la contracción auricular aumentan el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo hasta 115-120 mL (d → a). A pesar del aumento de volumen intraventricular, entre 50 y 75 mL se produce una discreta reducción de la presión intraventricular, como consecuencia de la relajación ventricular, que va seguida de un pequeño aumento de la presión intraventricular (hasta unos 5-7 mm Hg), como consecuencia del aumento progresivo del volumen ventricular y de la sístole auricular.

Durante la fase de contracción isovolumétrica, la presión intraventricular aumenta bruscamente hasta unos 80 mm Hg (a → b), pero el volumen ventricular se mantiene constante, ya que las válvulas cardíacas están cerradas. Cuando la presión intraventricular supera la aórtica, la válvula mitral se abre y se produce la fase de eyección (b → c). Podemos ver como durante la fase de eyección rápida el volumen intraventricular disminuye a la vez que la presión intraventricular sigue aumentando, ya que el ventrícu-

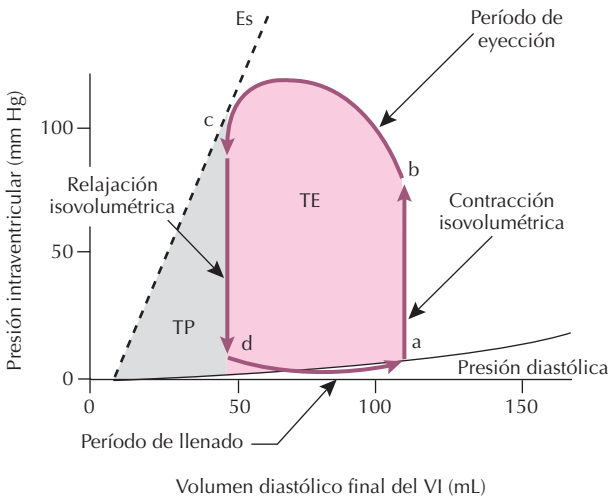


Figura 36.8. Cambios de presión y de volumen que se producen en el ventrículo izquierdo a lo largo del ciclo cardíaco. TE: trabajo externo. TP: trabajo potencial. VI: ventrículo izquierdo.

lo se sigue contrayendo; sin embargo, la presión intraventricular disminuye durante la fase de eyección reducida. A continuación se cierra la válvula aórtica (c), lo que se corresponde con el final de la sístole y tiene lugar la fase de relajación isovolumétrica (c → d), en la que se produce una caída brusca de la presión intraventricular hasta sus valores diastólicos sin que el volumen intraventricular se modifique. En este momento, tiene lugar la apertura de la válvula mitral (d) y se reinicia el ciclo cardíaco. La curva presión-volumen es similar en ambos ventrículos, si bien las presiones son mayores en el izquierdo que en el derecho y, por tanto, aquél realiza un mayor trabajo externo, a pesar de que ambos ventrículos expulsan el mismo volumen de sangre durante el ciclo cardíaco.

La morfología y la posición de la curva presión-volumen ventricular ofrecen información sobre las propiedades diastólicas del ventrículo. El ancho de la curva presión-volumen (d → a) representa la diferencia entre el volumen diastólico final (d) y el volumen sistólico final (a), es decir, el volumen sistólico de eyección, mientras que la altura de la curva (a → b) representa la presión desarrollada por el ventrículo durante la sístole. Además, la relación presión-volumen al final de la sístole ventricular (punto c), constituye un excelente índice de la contractilidad ventricular, puesto que éste es el único punto de la curva presión-volumen que es independiente de la precarga y la poscarga. Por tanto, el aumento o la disminución de la pendiente del punto c (a la que llamaremos *Es*) acompaña a aquellas situaciones en las que, respectivamente, aumenta o disminuye la contractilidad cardíaca.

La relación presión-volumen permite, además, comprobar dos aspectos importantes de la ley de Frank-Starling. En primer lugar, que cuando aumenta la presión diastólica final ventricular también lo hace el volumen ventricular. Por otro lado, que para cualquier valor del

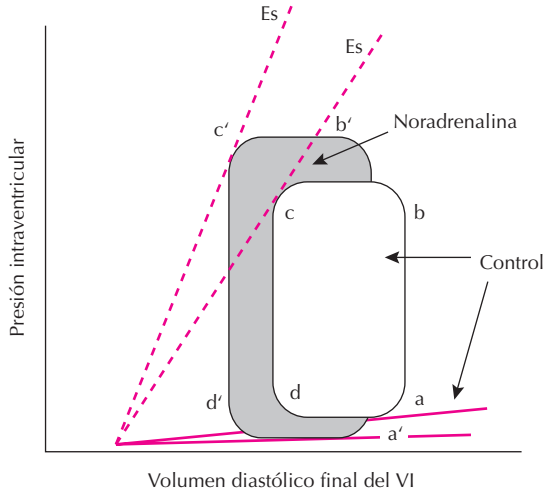


Figura 36.9. Cambios en la curva presión-volumen producidos por fármacos inotrópicos positivos. VI: ventrículo izquierdo.

volumen diastólico final ventricular, el aumento de la contractilidad cardíaca producido al estimular el tono simpático (ejercicio físico, emociones) o por fármacos inotrópicos positivos (digoxina, agonistas β-adrenérgicos) incrementa tanto la presión desarrollada por el ventrículo izquierdo durante la fase de contracción isovolumétrica como el volumen sistólico, desplazando el punto c de la curva presión-volumen hacia arriba y hacia la izquierda (Fig. 36.9). Obsérvese que estos cambios se acompañan de un aumento en la pendiente del punto c y de una reducción del volumen diastólico final (de b → c a b′ → c′), pero que la relajación apenas si se modifica.

Cuando existe una sobrecarga de presión (Fig. 36.10), tal como sucede en la hipertensión arterial o en la esteno-

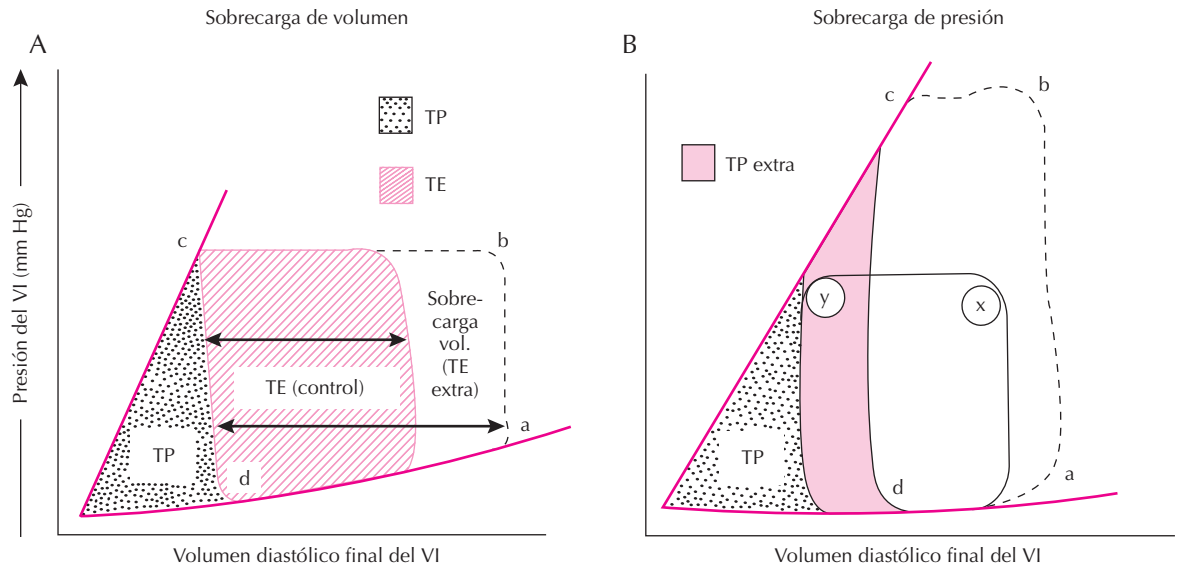


Figura 36.10. Curvas presión-volumen en presencia de (*A*) una sobrecarga de presión o (*B*) de volumen. VI: ventrículo izquierdo.

sis aórtica, aumenta la presión diastólica final durante la sístole, la presión sistólica debe aumentar marcadamente para vencer el aumento de la poscarga y el volumen sistólico disminuye; todos estos cambios desplazan la curva presión-volumen a la derecha. Cuando existe una sobrecarga de volumen (Fig. 36.10*A*), el corazón es capaz de bombear grandes cantidades de sangre, pero ello sólo es posible a expensas de aumentar el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo y la curva presión-volumen se desplaza hacia la derecha, sin que la presión intraventricular desarrollada se modifique. Esto es lo que sucede en la insuficiencia de la válvula mitral, situación en la que parte del volumen latido vuelve a la aurícula derecha durante la fase de eyección sistólica y al ventrículo derecho durante la diástole.

TRABAJO CARDÍACO

En la célula cardíaca, el consumo de O_2 y la producción de ATP da lugar a dos formas de energía: *trabajo externo* y producción de calor (0.012 J/g de tejido), también denominada *trabajo interno*. El trabajo externo cardíaco es la energía que el corazón dedica a desarrollar la fuerza contráctil necesaria para bombear la sangre a través de las arterias pulmonares y de la aorta durante cada latido cardíaco; en condiciones normales, representan tan sólo un 5-10% de la energía consumida, pero este porcentaje puede aumentar hasta un 40-50% en situaciones patológicas en las que la sangre debe fluir a gran velocidad a través de una válvula cardíaca estenosada (estenosis aórtica).

El trabajo externo cardíaco viene determinado por el área que ocupa la curva presión-volumen, que representa el producto del volumen sistólico por la presión arterial sistólica en la arteria pulmonar (ventrículo derecho) o en la aorta (ventrículo izquierdo). La mayor parte del trabajo externo cardíaco tiene lugar durante la fase de contracción isovolumétrica, cuando el ventrículo se ha contraído, pero aún no ha expulsado la sangre hacia el territorio arterial. En cualquier caso, puesto que la presión en la aorta es 4-6 veces mayor que en la arteria pulmonar, el trabajo externo del ventrículo derecho es un sexto del desarrollado por el ventrículo izquierdo.

COMPONENTES DEL TRABAJO Y DEL CONSUMO MIOCÁRDICO DE O_2

El consumo miocárdico de O_2 viene determinado por el trabajo que el corazón realiza durante el ciclo cardíaco. Sin embargo, para relacionar el trabajo cardíaco con el consumo de O_2, no solo debemos tener en cuenta el trabajo cardíaco externo, sino también el área delimitada por los puntos c, d y e en la curva de presión-volumen (área c $\rightarrow$ d $\rightarrow$ e) (Fig. 36.8). Este área se denomina *trabajo interno* aunque, en ocasiones también se la conoce como área de *energía potencial*, ya que la energía que se genera con cada latido no se convierte en trabajo externo. Así pues, *el consumo miocárdico de O_2 viene determinado por la suma del trabajo externo y del trabajo potencial*.

La despolarización cardíaca, que no se acompaña de una respuesta contráctil, apenas representa el 0.5% del consumo miocárdico de O_2, lo que indica que el coste energético de la despolarización es mínimo y que el aumento del consumo miocárdico de O_2 está asociado a la actividad contráctil.

La Figura 36.10 muestra las diferencias en el consumo miocárdico de O_2 en presencia de una sobrecarga de presión o de volumen. Cuando existe una sobrecarga de volumen (Fig. 36.10*A*), el aumento del trabajo que el corazón debe realizar se consigue incrementando el volumen diastólico final ventricular. Este aumento de volumen incrementa el trabajo externo desarrollado, mientras que el trabajo potencial no se modifica. Por otro lado, cuando existe una sobrecarga de presión, aumentan la presión diastólica al final de la diástole y la presión desarrollada por el ventrículo durante la fase de contracción isovolumétrica a fin de compensar la sobrecarga, y la curva presión-volumen se desplaza hacia la derecha (Fig. 36.10*B*). Estos cambios se acompañan de un aumento del trabajo externo y, en particular, de un marcado aumento del trabajo potencial. Por tanto, el aumento del consumo miocárdico de O_2 es mayor cuando el aumento del trabajo cardíaco se realiza a expensas de incrementar la presión intraventricular que cuando se realiza a expensas de aumentar el volumen diastólico final ventricular. En otras palabras, el corazón consume más O_2 cuando existe una sobrecarga de presión (aumento de la poscarga) que cuando existe una sobrecarga de volumen (aumento de la precarga).

La estimulación β-adrenérgica (Fig. 36.9) aumenta la presión intraventricular y desplaza el punto c de la curva presión-volumen hacia arriba y hacia la izquierda, acentuando la pendiente de la curva, lo cual es un índice del efecto inotrópico positivo. A su vez, su efecto lusitrópico positivo desplaza hacia abajo la curva de llenado diastólico (d $\rightarrow$ a). Este resultado indica que los fármacos inotrópicos positivos aumentan marcadamente el trabajo externo y el consumo miocárdico de O_2, mientras que el trabajo interno apenas se aumenta.

También es importante analizar las curvas de presión-volumen del ventrículo izquierdo en presencia de insuficiencia cardíaca. En la insuficiencia cardíaca sistólica disminuye la contractilidad y el punto c de la curva se desplaza hacia la derecha, disminuyendo el volumen sistólico desde b $\rightarrow$ c a b′ $\rightarrow$ c′. Estos cambios se acompañan de una marcada disminución del trabajo externo cardíaco, a la vez que aumenta la energía potencial. Es decir, produce menos trabajo externo al coste de un mayor consumo de O_2 y de una reducción en la eficiencia del trabajo cardíaco realizado. Por el contrario, en la insuficiencia cardíaca diastólica disminuye la distensibilidad y, por tanto, aumentan tanto el volumen diastólico final (desde d $\rightarrow$ a hasta d′ $\rightarrow$ a′) como la pendiente de la presión-volumen diastólico final ventricular. Como consecuencia, la curva presión-volumen se desplaza hacia arriba y hacia la izquierda, disminuyendo el volumen sistólico desde b $\rightarrow$ c a b′ $\rightarrow$ c′.

Eficacia del trabajo cardíaco. La eficacia relaciona la cantidad de trabajo externo que el corazón realiza con el consumo miocárdico de O_2 (eficacia = trabajo realizado/consumo de O_2). Incluso en condiciones isométricas, en las que el corazón no realiza trabajo externo, un 70-80% se disipa en forma de calor. Es decir, la eficacia de la contracción muscular es muy baja (20-30%) y esta cifra disminuye hasta un 5-10% en la insuficiencia cardíaca. Para mejorar la eficacia cardíaca sería deseable realizar un mayor trabajo con la misma captación de O_2. En la práctica esto significa reducir el trabajo realizado (la presión intraventricular) y de forma simultánea aumentar el volumen de sangre expulsado, algo que puede conseguirse tras la administración de vasodilatadores arteriovenosos. Esta es la base para la utilización de estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca, situación en la que el corazón es incapaz de generar una presión adecuada para mantener un volumen minuto acorde a las necesidades del organismo.

ADAPTACIÓN DEL SARCÓMERO A DIVERSOS TIPOS DE SOBRECARGA

Las células miocárdicas adultas responden a la sobrecarga de presión o de volumen, o a la pérdida de miocitos (infarto de miocardio) con un aumento del volumen celular o hipertrofia cardíaca (Fig. 36.11). La hipertrofia disminuye la tensión o el estrés al que está sometida la pared ventricular, que según la ley de Laplace, es directamente proporcional a la presión (P) y al radio (R) e inversamente proporcional al grosor de la pared ventricular (h):

$$T = P \times R / 2h$$

Cuando existe una sobrecarga de presión, el aumento de la tensión sistólica de la pared ventricular produce una replicación de los sarcómeros en paralelo, apareciendo una hipertrofia concéntrica (aumento del cociente h/Ri), caracterizada por un aumento en el grosor de la pared sin cambios en el valor del radio interno ventricular. Sin embargo, cuando existe una sobrecarga de volumen, el aumento del estrés diastólico conduce a una replicación de los sarcómeros en serie con elongación de las células cardíacas, aumento de la cavidad ventricular y aparición de una hipertrofia excéntrica. Los corazones dilatados y con poca hipertrofia presentan un aumento de la tensión parietal, aun cuando la presión arterial sea normal o esté ligeramente disminuida.

La hipertrofia es un proceso complejo, a la vez que beneficioso y perjudicial. Es beneficioso porque, inicialmente, el aumento del número de sarcómeros contrarresta el aumento de presión y/o de volumen, de tal forma que la tensión de la pared ventricular tiende a normalizarse. Es perjudicial porque, a la larga, la hipertrofia ejerce efectos

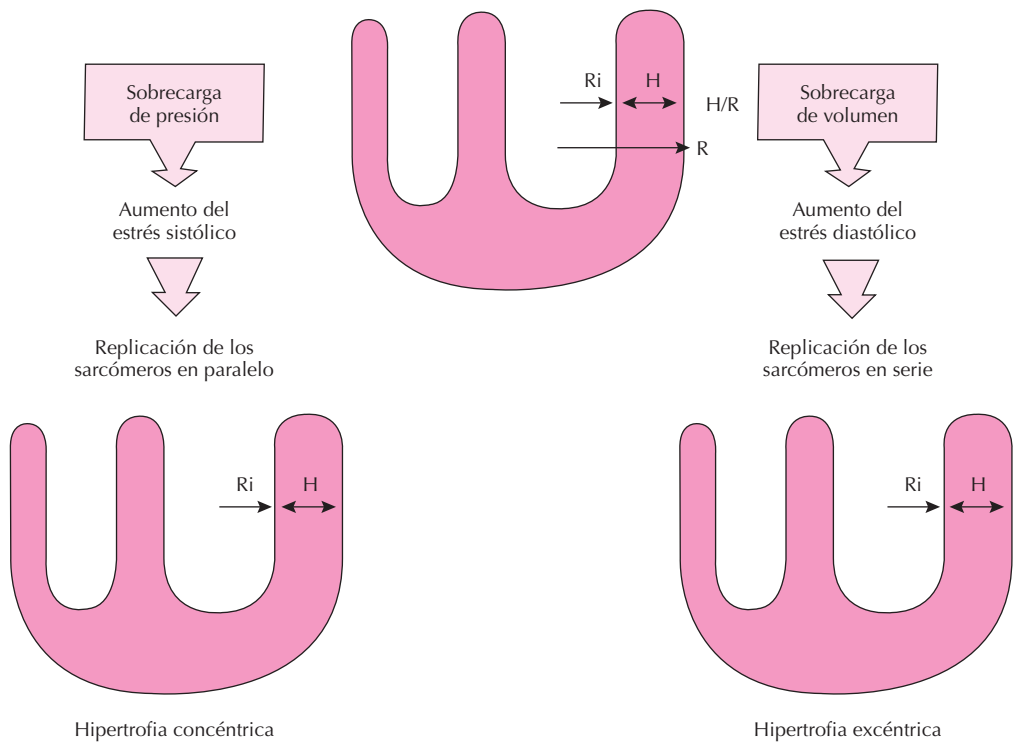


Figura 36.11. Respuesta del corazón frente a una sobrecarga de presión o de volumen. Un aumento de la poscarga conduce a una "hipertrofia concéntrica", mientras que una sobrecarga de volumen produce una "hipertrofia excéntrica". (Modificado de Grossman W et al. *J Clin Invest* 1975; 56:56-64.) R = radio del ventrículo; Ri = radio interno del ventrículo; H = grosor de la pared ventricular.

deletéreos, ya que aumenta el consumo miocárdico de O_2 y acaba produciendo una miocardiopatía por sobrecarga e incluso la necrosis cardíaca. La hipertrofia cardíaca producida por el ejercicio es la única cuyos efectos perjudiciales son mínimos, quizá porque el estímulo para el crecimiento celular es intermitente en lugar de continuo.

VOLUMEN SISTÓLICO Y VOLUMEN MINUTO CARDÍACOS

El *volumen sistólico* o *de eyección* es el volumen de sangre bombeado en cada latido por cada ventrículo y representa la diferencia entre el volumen de sangre existente en el ventrículo al final de la diástole (volumen diastólico final) y al final de la sístole (volumen sistólico final) (véase Fig. 36.3).

En pacientes en reposo y a la frecuencia de 70 latidos/min el volumen diastólico final es de 110-130 mL. Durante la fase de eyección, el volumen sistólico es de aproximadamente 70-80 mL, por lo que al final de la sístole quedan unos 40-60 mL de sangre en la cavidad ventricular, que constituyen el *volumen sistólico final* o volumen residual (véase Fig. 36.3). En la IC, el volumen sistólico final puede llegar a ser igual o incluso superior al volumen sistólico de eyección.

El *volumen minuto cardíaco* es la cantidad de sangre expulsada por cada ventrículo en un minuto y es igual al volumen de sangre que se bombea en cada latido (volumen sistólico) multiplicado por el número de latidos cardíacos por minuto:

Volumen minuto = volumen sistólico × frecuencia cardíaca

(mL/min) (mL/latido) (Latidos/min)

En condiciones de reposo, el volumen sistólico promedio es de 70-80 mL y la frecuencia cardíaca es de 70 latidos por minuto, por lo que el volumen minuto cardíaco es de unos 5-5.5 L de sangre. Dado que este es el volumen de sangre circulante, es evidente que en cada minuto cada ventrículo bombea toda la sangre circulante.

El volumen minuto representa la función primordial del corazón, la función de bomba, y sus dos principales determinantes son las necesidades metabólicas y la superficie corporal. Por ello, el volumen minuto aumenta después de una comida copiosa, durante el ejercicio o el embarazo y en pacientes con fiebre o hipertiroidismo, y disminuye durante el sueño y en el hipotiroidismo. Además, en reposo, el volumen minuto está en relación con la superficie corporal, por lo que normalmente el volumen latido y el volumen minuto se normalizan en relación con la superficie corporal, lo que se conoce como *índice volumen latido* (mL/latido/m^2) e *índice cardíaco*, respectivamente. En una persona de tamaño medio (70 kg) el volumen minuto es de unos 5-6 L/min, que equivale a un índice cardíaco de 3.2 (entre 2.5 y 4) L/min/m^2. La edad también influye en el volumen minuto, de tal forma que éste alcanza su máximo valor a los 27 años y disminuye aproximadamente un 1% por año, de modo que a los 65 años ha disminuido aproximadamente al 60% de su valor máximo.

FRACCIÓN DE EYECCIÓN

Uno de los índices más útiles para valorar la función ventricular es la *fracción de eyección* (FE), que representa el cociente entre el volumen sistólico (volumen diastólico final - volumen sistólico final) y el volumen diastólico final (véase Fig. 36.3). Por tanto, la FE representa un índice indirecto del acortamiento sistólico de la cavidad ventricular.

En condiciones normales, la FE del ventrículo izquierdo varía entre el 60-75%, considerándose que la función ventricular es anormal cuando su valor es inferior al 50% y está gravemente deprimida cuando es ≤ 30%. La FE suele estar disminuida en la insuficiencia cardíaca sistólica y en la cardiopatía isquémica. Dado que la FE depende no sólo de la contractilidad, sino también de la precarga y la poscarga, la FE puede estar disminuida en situaciones en las que disminuye la precarga o en las que aumenta la poscarga, a pesar de que no exista una disfunción ventricular.

REGULACIÓN DEL VOLUMEN MINUTO

La función ventricular y, en general la función cardíaca, depende de la interacción de cuatro factores que regulan el volumen de sangre expulsado por el corazón en un minuto (volumen minuto): precarga, poscarga, contractilidad y frecuencia cardíaca (Fig. 36.12). Los tres primeros modifican el volumen que el corazón expulsa en cada latido (volumen de eyección o sistólico), mientras que la fre-

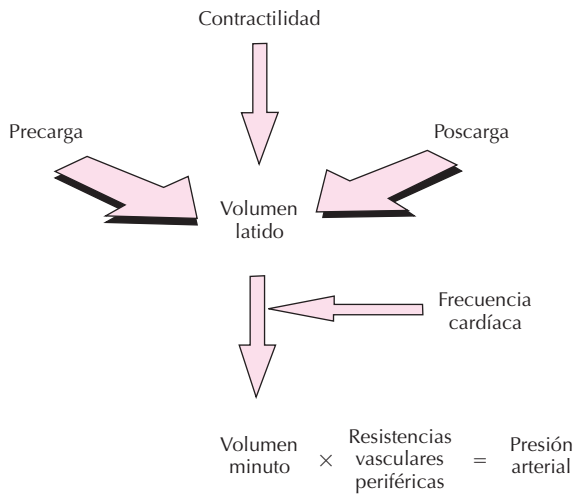


Figura 36.12. Factores que determinan el volumen latido y el volumen minuto cardíaco.

cuencia cardíaca, variando el número de contracciones por unidad de tiempo, actúa directamente sobre el volumen minuto. En situaciones patológicas (cardiopatía isquémica, valvulopatías) es necesario considerar otros factores mecánicos cardíacos, como son la arquitectura cardíaca, la sinergia de la contracción ventricular y el funcionamiento de las válvulas cardíacas. Por otro lado, las variaciones del volumen minuto están determinadas por los requerimientos metabólicos del organismo, es decir, no es el corazón quien regula su propio volumen minuto.

A continuación analizaremos el papel que cada uno de estos factores juega en la regulación del volumen minuto.

El retorno venoso. El retorno venoso es el volumen de sangre que fluye desde las venas hacia la aurícula derecha cada minuto, y determina la presión y volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (precarga). Dado que el sistema circulatorio es un circuito cerrado, en condiciones normales el corazón ajusta automáticamente su volumen minuto con el retorno venoso. En otras palabras, el corazón sólo bombea la sangre que recibe y el volumen minuto es idéntico al retorno venoso.

El factor principal que determina el retorno venoso es el gradiente de presión existente entre el sistema arterial de alta presión (generada por el ventrículo izquierdo) y el sistema venoso de baja presión, en el que la aurícula derecha representa el punto de presión más baja. Arthur Guyton introdujo el concepto de "*presión media de equilibrio circulatorio*", que es la presión de equilibrio que se alcanza en el aparato circulatorio cuando se detiene la circulación por parada cardíaca y calculó que su valor es de unos 7 mm Hg. Este sería el gradiente de presión existente entre la presión arterial media y la presión existente en la aurícula derecha, que determina el retorno venoso. Otros factores que regulan el retorno venoso han sido analizados en el Capítulo 39 e incluyen la función de la bomba cardíaca, los movimientos respiratorios y la contracción muscular**.**

En la Figura 36.13, se muestran de forma gráfica el volumen minuto (equivalente al retorno venoso) en ordenadas y la presión de media de equilibrio circulatorio (Pms) en abscisas. El retorno venoso normal (A) es el punto de intersección entre la presión media de equilibrio (7 mm Hg) y la presión auricular, que es de 0 mm Hg. Se crea así un gradiente de presión que produce un volumen minuto (retorno venoso) de 5 L/min. Si la presión auricular derecha aumenta por ejemplo a 3 mm Hg, el gradiente se reduce a 4 mm Hg y el retorno venoso y el volumen minuto disminuyen a 4 L/min (B). Esta situación es típica de la IC, que se caracteriza por un descenso del volumen minuto, a pesar del aumento de la presión de llenado de la aurícula derecha. La figura también muestra que cuando la presión auricular derecha disminuye por debajo de cero el retorno venoso no aumenta, ya que en estas condiciones las venas del cuello se colapsan.

Las líneas de puntos en la Figura 36.13 indican qué sucede cuando se producen cambios en el volumen de líquido circulante. Cuando aumenta la volemia (C), como sucede tras una transfusión sanguínea o en anuria, la presión media de equilibrio aumenta hasta 9 mm Hg y el

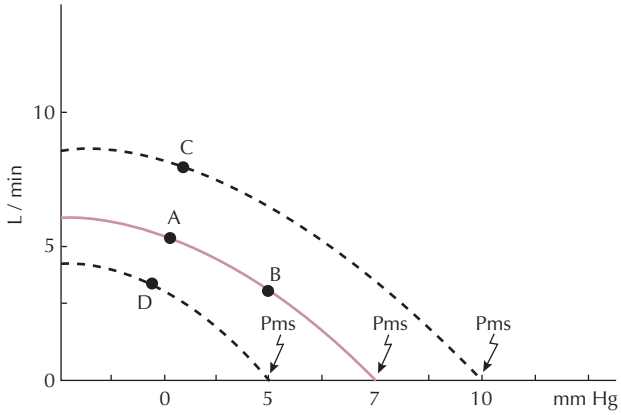


Figura 36.13. Curvas de retorno venoso (volumen minuto), presión auricular derecha y presión media de equilibrio sistémico, según Guyton. A: normal; B: insuficiencia cardíaca; C: transfusión sanguínea; D: hemorragia.

retorno venoso y el volumen minuto hasta unos 9 L/min. Por el contrario, si la volemia disminuye (D), como ocurre tras una hemorragia o en la deshidratación, la presión media sistémica de llenado disminuye hasta 5 mm Hg y el retorno venoso hasta unos 5 L/min.

Si se combinan las curvas de retorno venoso (volumen minuto) con las de función ventricular o de Frank-Starling, se obtiene un marco teórico de referencia que permite expresar los cambios que tienen lugar en la función circulatoria global en diversas situaciones fisiopatológicas. En la Figura 36.14, el punto A señala la confluencia del retorno venoso/volumen minuto con la curva de función ventricular en condiciones fisiológicas, observándose que este punto de equilibrio corresponde a un volumen minuto de 5 L/min. El punto B señala lo que sucedería en presencia de un aumento de la volemia producido por una transfusión sanguínea. En esta situación aumenta el retorno venoso y, por tanto, el volumen minuto. Por el contrario, el punto C muestra que cuando disminuye la volemia también lo hacen el retorno venoso, la precarga y el volumen minuto. El punto D muestra que durante el ejercicio físico intenso o la estimulación simpática aumentan marcadamente el retorno venoso y el volumen minuto, mientras que lo contrario sucede en la situación de IC (punto E). En esta situación, el factor limitante del retorno venoso es el descenso del volumen minuto, es decir, lo contrario de lo que sucede en situaciones de hemorragia, donde el factor limitante del volumen minuto es la reducción del retorno venoso.

Factores cardíacos. El volumen sistólico está regulado por 4 factores:

a) **La precarga**. Es la fuerza que distiende el músculo cardíaco y determina la longitud máxima del sarcómero antes de contraerse. En el miocardio intacto puede definirse como el estrés o presión que distiende la pared ventricular al final de la diástole, por lo que equivale a la presión diastólica final del ventrículo izquierdo. La precarga depen-

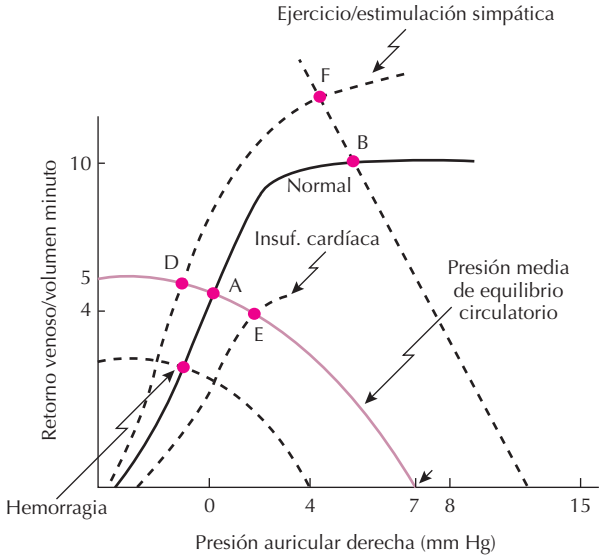


Figura 36.14. Combinación de curvas de retorno venoso (volumen minuto) con las curvas de función ventricular de Frank-Starling. A: normal; B: transfusión; C: hemorragia; D: estimulación simpática; E: insuficiencia cardíaca; F: ejercicio físico.

de de la volemia, del retorno venoso, de la distensibilidad ventricular y de la contribución auricular al llenado ventricular. Cuando aumenta la precarga, el ventrículo se distiende y, según la ley de Frank-Starling, la contractilidad cardíaca y el volumen latido aumentan. Este mecanismo explica, en parte, el aumento del volumen minuto observado durante el ejercicio o tras la expansión de volumen (infusión de líquidos por vía intravenosa). Cuando disminuye el volumen sanguíneo como consecuencia de una hemorragia o una deshidratación, también disminuyen el retorno de sangre venosa al corazón, la precarga y el volumen minuto cardíaco. En la IC aumenta la precarga como consecuencia de la reducción del volumen sistólico y el aumento del volumen residual al final de la sístole.

b) **La poscarga**. Es la fuerza contra la que el ventrículo tiene que contraerse para expulsar la sangre. En el corazón intacto equivale a estrés o presión que deben desarrollar los ventrículos durante la sístole para abrir las válvulas sigmoideas y expulsar la sangre a la aorta y a la arteria pulmonar. En la práctica clínica, la poscarga se corresponde a las resistencias vasculares periféricas. Dado que éstas son directamente proporcionales a la presión e inversamente proporcionales al volumen minuto (resistencia = presión/volumen), un aumento de la poscarga se traduce en un aumento en la presión intraventricular durante la fase de eyección y en una reducción del volumen minuto cardíaco. Este concepto es de gran importancia clínica, ya que el aumento de las resistencias vasculares periféricas es la vía final de acción de varios mecanismos compensadores de la IC, cuyo objetivo es mantener unas cifras de presión arterial adecuadas (presión arterial = volumen minuto × resistencias vasculares periféricas), aunque ello se consiga a costa de reducir el volumen minuto cardíaco.

Cuando las resistencias vasculares periféricas (poscarga) aumentan repentinamente, se produce una disminución transitoria de la contracción y de los volúmenes sistólico y minuto ventriculares, a la vez que la presión y el volumen diastólicos finales ventriculares (precarga) aumentan. Este aumento de la precarga produce un estiramiento de la pared ventricular, que por la ley de Frank-Starling, se traduce en un aumento de la fuerza de contracción, del volumen sistólico y del volumen minuto cardíacos. Como consecuencia, al cabo de unos pocos latidos, se alcanza un nuevo estado de equilibrio y el volumen minuto cardíaco vuelve a sus valores normales.

En condiciones fisiológicas, el volumen minuto no se modifica hasta que la presión arterial supera los 160 mm Hg, lo que indica que es la precarga, no la poscarga, la que determina el volumen minuto (Fig. 36.15). Es por ello por lo que en el corazón normal la presión ventricular diastólica ventricular (precarga) es la que determina el volumen minuto, pudiendo observarse, en la curva de función ventricular, como pequeñas variaciones de la precarga se acompañan de cambios muy importantes del volumen minuto (Fig. 36.16). Por el contrario, cuando la contractilidad está deprimida (insuficiencia cardíaca) la curva de función ventricular es plana y la precarga es prácticamente inoperante, observándose como grandes cambios de la precarga producen mínimos cambios en el volumen de eyección ventricular. Por ello, en pacientes con insuficiencia cardíaca las modificaciones del volumen minuto dependen fundamentalmente de la poscarga. *Es decir, en condiciones fisiológicas el volumen minuto es controlado por la precarga, mientras que en presencia de IC es controlado por la poscarga*. El importante papel que desempeña la poscarga en pacientes con insuficiencia cardíaca explica por qué el tratamiento actual de este cuadro implica la administración de fármacos vasodilatadores.

Tanto la precarga como la poscarga implican cambios en el estrés o tensión a la que está sometida la pared ventricular durante la fase de eyección sistólica. Según la ley

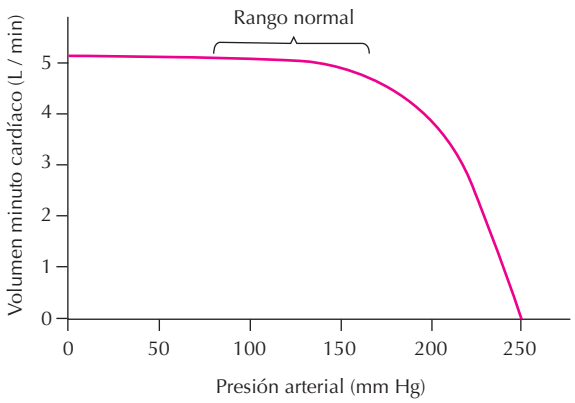


Figura 36.15. El volumen minuto cardíaco se mantiene constante en el rango de presiones arteriales normales. Cuando la presión arterial supera los 160 mm Hg, el volumen minuto disminuye de forma progresiva.

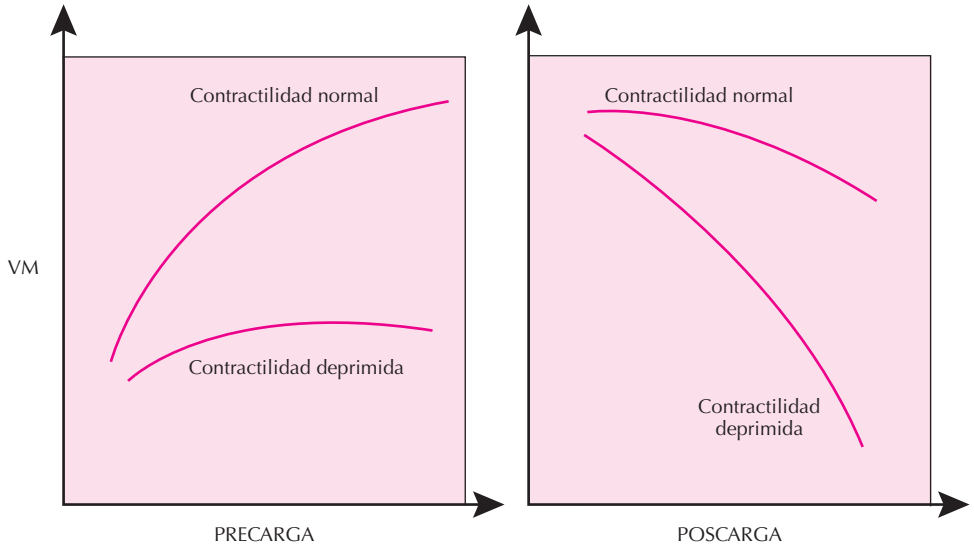


Figura 36.16. Influencia de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (precarga) y de las resistencias vasculares periféricas (poscarga) sobre el volumen minuto (VM) cardíaco.

de Laplace (T = P × Ri/2 h), la tensión parietal es directamente proporcional a la presión (P) y al radio de la misma (Ri) e inversamente proporcional al grosor de la pared ventricular (h). El corazón responde al aumento de la poscarga y de la presión sistólica intraventricular (producido por la hipertensión arterial o la estenosis aórtica en el caso del ventrículo izquierdo, o por la hipertensión pulmonar o la estenosis de la arteria pulmonar en el caso del ventrículo derecho) o del radio de la cavidad ventricular (IC) con un aumento progresivo del grosor de la pared ventricular (h). Esta *hipertrofia cardíaca* disminuye el denominador de la ecuación y normaliza el estrés de la pared ventricular sin modificar el radio interno de la cavidad.

c) **La contractilidad cardíaca**. Se puede definir como la fuerza que desarrolla el corazón para una longitud dada de las células cardíacas. En el corazón intacto, la contractilidad depende también de la precarga y de la poscarga, por lo que podemos definirla como la fuerza que desarrolla el corazón al contraerse en condiciones similares de precarga y poscarga. La contractilidad cardíaca se analiza en detalle en el Capítulo 35.

d) **La frecuencia cardíaca**. En condiciones fisiológicas, un aumento de la frecuencia cardíaca incrementa la fuerza contráctil (inotropismo positivo) y la velocidad de relajación (lusitropismo positivo) cardíacas. En una persona no entrenada, los cambios de la frecuencia cardíaca juegan un papel mucho más importante que los del volumen sistólico en los ajustes del volumen minuto a las necesidades cambiantes del organismo. Incluso cuando se realiza un ejercicio físico intenso, más de la mitad del aumento del volumen minuto cardíaco producido se debe al incremento de la frecuencia cardíaca.

El volumen minuto cardíaco es directamente proporcional a la frecuencia cardíaca, pero esta relación no es estrictamente lineal (Fig. 36.17). Así, si se aumenta la frecuencia cardíaca con un marcapaso, podemos observar que el volumen minuto aumenta progresivamente, pero que a partir de 120-130 latidos/min, el volumen minuto empieza a disminuir, mientras que durante la realización de un ejercicio intenso, en un adulto sano, el volumen minuto sigue aumentando hasta alcanzar frecuencias de 160-180 lati-

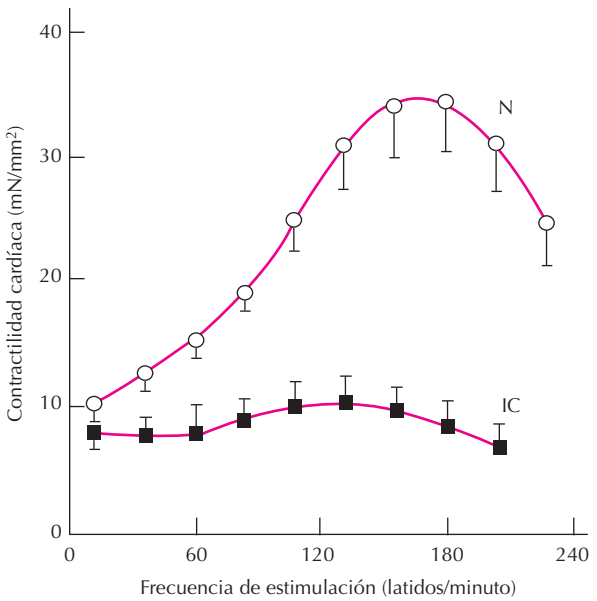


Figura 36.17. Cambios de la contractilidad cardíaca observados en músculos cardíacos humanos obtenidos de pacientes normales (N) o con insuficiencia cardíaca (IC) estimulados a distintas frecuencias de estimulación. Tomado de Mulieri *et al.* (1993).

dos/min; a frecuencias superiores, el volumen minuto comienza a disminuir. Este distinto comportamiento se debe a que la taquicardia fisiológica del ejercicio se asocia a un aumento del tono simpático, que aumenta la contractilidad, la frecuencia y el volumen minuto cardíacos. Sin embargo, a frecuencias muy altas se acorta la duración de la sístole y, sobre todo, de la diástole; como consecuencia, se reduce el tiempo disponible para el llenado ventricular durante la diástole y el volumen sistólico. Es decir, cuando la frecuencia supera los 180 latidos/min el posible aumento del volumen minuto producido por el aumento de la contractilidad y frecuencia cardíacas es contrarrestado por la disminución del volumen sistólico.

Cambios del volumen minuto cardíaco producidos durante el ejercicio físico

Durante el ejercicio físico intenso, la activación del tono simpático aumenta la frecuencia cardíaca, que en casos extremos puede alcanzar los 180-200 latidos/min (Fig. 36.18). Este aumento de la frecuencia incrementa la entrada de Ca^{2+} extracelular hasta el interior de los miocitos, la concentración de Ca^{2+} intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) y la contractilidad cardíaca. Por otro lado, el aumento del tono simpático estimula la actividad de la ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico y acelera la velocidad de relajación ventricular, lo que aumenta el tiempo de llenado diastólico ventricular. Además, la hiperventilación pulmonar, la contracción de la musculatura esquelética (bomba muscular) y la vasoconstricción venosa simpática aumentan el retorno venoso y el volumen diastólico final ventricular, que puede alcanzar los 150-180 mL. En estas circunstancias, el aumento de la frecuencia y contractilidad cardíacas permite al corazón vaciar su contenido casi por completo, de tal forma que el volumen residual al final de la diástole puede disminuir hasta los 20-25 L/min, mientras que la fracción de eyección puede aumentar hasta el 80-85% y el volumen minuto cardíaco alcanza los 15-25 L/min (o hasta 30-35 L/min en atletas de élite). Por tanto, el volumen sistólico final sirve como mecanismo de reserva, al que el corazón puede recurrir en situaciones de emergencia.

Sin embargo, este marcado incremento del volumen minuto eleva sólo de forma moderada la presión arterial (presión arterial = volumen minuto x resistencias vasculares periféricas), porque este efecto es contrarrestado por la vasodilatación de las arterias de la musculatura esquelética implicada en el ejercicio, disminuyendo las resistencias vasculares periféricas.

Por el contrario, si la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de los valores normales, ya sea como consecuencia de un aumento del tono vagal o por acción de fármacos o de enfermedades que afectan el nódulo sinusal, el volumen minuto se reduce muy poco, ya que según disminuye la frecuencia cardíaca aumenta la duración de la diástole ventricular, el tiempo de llenado ventricular y el estiramiento de las células cardíacas durante la fase de relajación isovolumétrica, lo que según la ley de Frank-Starling aumenta el volumen sistólico y compensa la disminución de la frecuencia cardíaca.

Técnicas para determinar el volumen minuto cardíaco

Puesto que la función primordial del corazón es enviar un volumen de sangre oxigenada adecuado a las necesidades metabólicas de los tejidos, es comprensible que la medida del volumen minuto sea un método objetivo de evaluar la función cardíaca. En la actualidad, se utilizan varios métodos para evaluar el volumen minuto cardíaco.

Método de captación y consumo de O_2. Este método para medir el volumen minuto se basa en el *principio de Fick*, según el cual la cantidad de sustancia que entra en

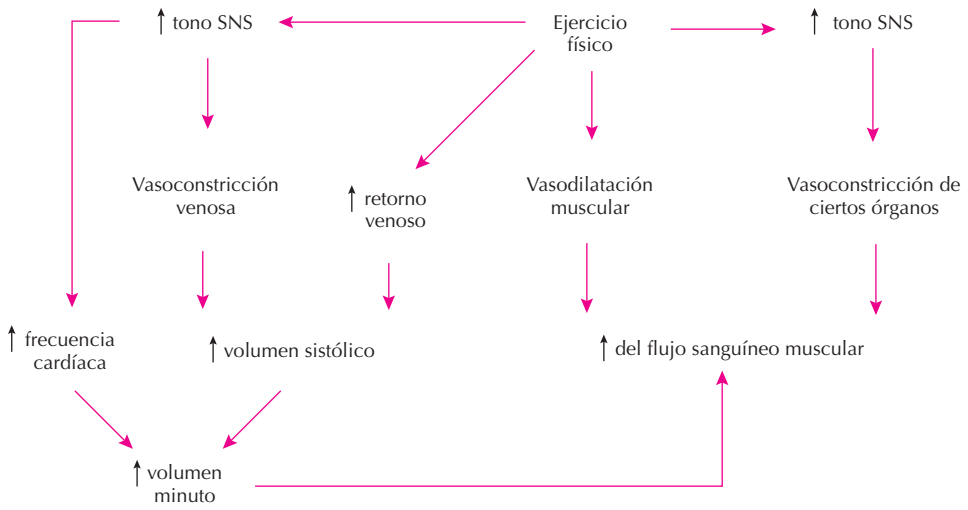


Figura 36.18. Cambios cardiovasculares producidos por el ejercicio físico.

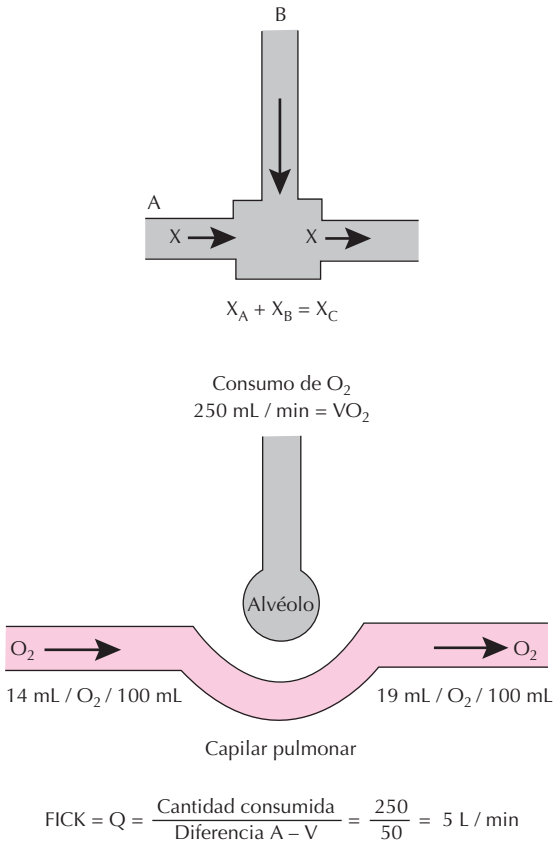


Figura 36.19. Principio de Flick para la determinación del volumen minuto cardíaco.

una cámara de mezcla procedente de diversas fuentes debe ser igual a la cantidad de sustancia que sale de ella. Es decir, la cantidad de una sustancia extraída o liberada por un órgano situado en el torrente circulatorio es el producto del flujo sanguíneo en dicho órgano por la diferencia entre las concentraciones de esa sustancia en la circulación de entrada (arterial) y la de salida (venosa). Si consideramos que el lecho vascular pulmonar es una cámara de mezcla y el O_2 es la sustancia X de la Figura 36.19, es evidente que el O_2 entra en los pulmones a través de la arteria pulmonar (A) y de los alvéolos pulmonares (B) y sale de los pulmones a través de las venas pulmonares (C).

En estado de equilibrio, la concentración de O_2 que sale de los pulmones por unidad de tiempo (un minuto) a través de las venas pulmonares (que representa el contenido arterial de O_2 o aO_2) debe ser igual a la concentración de O_2 que entra en los pulmones por la sangre venosa (vO_2) más la cantidad de O_2 que entra a los capilares pulmonares desde los alvéolos. La aO_2 se puede determinar a través de un catéter colocado en el ventrículo derecho o en la arteria pulmonar y la vO_2, que es la misma que en una arteria periférica, tomando una muestra de sangre arterial, generalmente en la arteria femoral o braquial. A su vez, la cantidad de O_2 que entra en los pulmones por unidad de tiempo es el consumo de O_2 (VO_2), que puede calcularse analizando los gases inspirados y espirados, y midiendo la ventilación pulmonar. Por tanto:

$$VM = VO_2 / (aO_2 - vO_2)$$

En el ejemplo que se muestra en la Figura 36.19, el VO_2 en reposo es de 250 mL/min y la sangre venosa de la arteria pulmonar contiene 140 mL/L de O_2 y la arterial de las venas pulmonares 190 mL/L de O_2. Así pues, la diferencia arteriovenosa es de 50 mL/L y dividiendo 250/50 podríamos calcular que el volumen minuto (VM) es de 5 L.

Técnicas de dilución de un indicador. En este caso se utiliza un colorante (p. ej., verde de indocianina) o un radioisótopo (^{99m}Tc, que se une a los eritrocitos o a la albúmina), que se introduce a través de un catéter colocado en una vena central o en las cavidades cardíacas derechas y se obtienen muestras de sangre para analizar su concentración (utilizando un colorímetro o una gammacámara) en una arteria periférica. Tras la administración de una cantidad conocida del indicador se monitorizan de forma continua sus concentraciones plasmáticas y se registra cómo éstas se van diluyendo en la sangre circulante hasta que el indicador desaparece de la circulación. Cuanto mayor sea el flujo sanguíneo y el volumen minuto cardíaco tanto más rápida será la dilución de la sustancia inyectada. Utilizando esta técnica, el flujo sanguíneo (volumen por unidad de tiempo) puede calcularse a partir de la ecuación:

$$\text{Flujo} = I / [C \times (t_1 - t_2)]$$

donde I es la cantidad de indicador inyectado, C es la concentración de éste en la arteria periférica en la que se toman las muestras y t es el tiempo que transcurre entre el momento en que aparece (t_1) y desaparece (t_2) el indicador (Fig. 36.20).

El volumen minuto es igual a la cantidad de indicador inyectada dividida por su concentración media en la san-

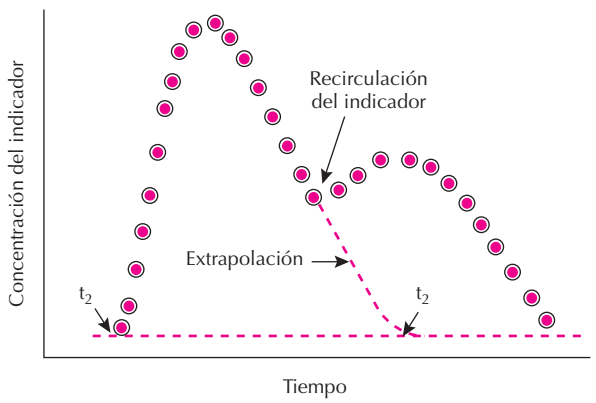


Figura 36.20. Técnica de dilución de un indicador para la determinación del volumen minuto. La concentración del indicador aumenta inicialmente, alcanza su máximo y durante la fase de caída tiene lugar la recirculación del indicador. Para evitar posibles confusiones, se extrapola la parte final de la curva.

gre arterial tras una única circulación por el corazón. Sin embargo, en la práctica, al cabo de un cierto tiempo, el indicador empieza a recircular, lo que produce un falso aumento de sus concentraciones arteriales. Para evitarlo, se extrapola la parte descendente de la curva de concentración al eje de abscisas, lo que permite determinar el tiempo de circulación del indicador, calculándose a continuación el volumen que corresponde a un minuto.

Una variante del método de dilución de un indicador es la *termodilución*. En este caso, se coloca un catéter de Swan-Ganz que permite inyectar a través de una apertura lateral un volumen conocido de suero salino frío en la aurícula derecha, y se registran los cambios en la temperatura mediante un sensor térmico situado en el extremo distal del catéter colocado en la arteria pulmonar. El volumen minuto se calcula a partir de la curva de disminución de la temperatura de la sangre arterial frente a tiempo (el cambio de la temperatura es inversamente proporcional al flujo de sangre a través de la arteria pulmonar).

Ecocardiografía. Es un método diagnóstico no invasivo que utiliza ondas sonoras de alta frecuencia (ultrasonidos, frecuencia 2-7 mHz) que se dirigen hacia el corazón y se reflejan en las estructuras cardíacas, produciendo ecos de retorno que permiten medir el tamaño, grosor y diámetro de las cámaras cardíacas, los movimientos de las cámaras y válvulas cardíacas, el diámetro de la aorta y la velocidad de la sangre a lo largo del ciclo cardíaco. A partir de estas medidas puede determinarse el volumen sistólico, lo que multiplicado por la frecuencia cardíaca permite calcular el volumen minuto. La *ecocardiografía en modo M* utiliza un único haz de ultrasonidos, mientras que la *ecocardiografía en modo B* utiliza distintos haces, lo que permite obtener una representación bidimensional del corazón y una integración espacial de las estructuras cardíacas. En la *ecocardiografía con Doppler* las ondas emitidas por el transductor situado en la pared torácica chocan con los hematíes, se reflejan y son recibidas de nuevo por el transductor. Ello permite analizar tres aspectos del flujo sanguíneo, velocidad, dirección y turbulencia, en cualquiera de las cámaras cardíacas a lo largo del ciclo cardíaco. En este caso, el volumen minuto se calcula multiplicando la velocidad de la sangre en la aorta ascendente por el área de la sección aórtica transversal.

PROPIEDADES DIASTÓLICAS DEL VENTRÍCULO

Antes de analizar las propiedades diastólicas ventriculares es necesario que definamos con precisión algunos términos

Elasticidad. Es un concepto físico que expresa la propiedad del corazón para resistir la deformación y recuperar completamente su forma inicial tras la sístole cardíaca.

Distensibilidad. Es la propiedad de ciertos materiales para permitir la deformación; es decir, la distensibilidad es lo opuesto a la elasticidad. Podríamos decir que la distensibilidad es el cambio de volumen relativo al cambio de presión (dV/dP); su inversa (dP/dV) se denomina rigidez. En condiciones fisiológicas, la distensibilidad es unas 20 veces mayor en los ventrículos que en las aurículas.

Estrés. Es la fuerza por unidad de área de sección y es una medida de la intensidad de la fuerza. Se expresa en dinas/cm^2 o en g/cm^2.

Distensibilidad diastólica del ventrículo izquierdo

El concepto de distensibilidad diastólica hace referencia a la presión necesaria para llenar el ventrículo durante la diástole hasta un volumen determinado. El volumen diastólico ventricular está determinado no sólo por la precarga y la poscarga, sino también por las propiedades elásticas del corazón. El método clásico para caracterizar las propiedades elásticas del ventrículo izquierdo durante la diástole es analizar la relación entre el volumen y la presión diastólicos finales del ventrículo izquierdo, es decir, las curvas presión-volumen diastólicos o de distensibilidad ventricular (dV/dP). La relación entre la presión y el volumen diastólicos finales ventriculares no es lineal, sino que es curvilínea, cóncava hacia arriba, hacia el eje de ordenadas de la presión diastólica (Fig. 36.21*A*). Cuando los valores de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo están comprendidos entre 50 y 120 mL, la pendiente de la curva es poco pronunciada, por lo que grandes aumentos de volumen se acompañan de pequeños aumentos de presión, lo que confirma que durante la diástole es muy distensible. Sin embargo, cuando el volumen diastólico final ventricular aumenta por encima de 150 mL la pendiente de la curva se acentúa marcadamente. En estas condiciones, un ligero aumento del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo produce un considerable aumento de la presión en la cavidad ventricular, lo que indica que el ventrículo es cada vez más rígido y menos distensible.

Una manera de expresar la distensibilidad ventricular es trazar la tangente en el punto de máxima pendiente de la porción ascendente de la curva de volumen-presión (primera derivada), con lo que se obtiene una función lineal en lugar de exponencial, es decir, una línea recta. La pendiente de esta tangente en cualquier punto proporciona un índice de la rigidez de la cámara, que caracteriza las propiedades diastólicas del ventrículo (dP/dV). En la Figura 36.21*B* se muestran tres curvas que definen la distensibilidad en condiciones normales y cuando aumenta o disminuye la distensibilidad ventricular. Cuanto mayor es la distensibilidad, tanto mayor es el incremento del volumen diastólico final ventricular izquierdo necesario para alcanzar un determinado aumento de presión, por lo que la curva se desplaza hacia la derecha. Lo contrario sucede cuando la distensibilidad ventricular disminuye, desplazándose la curva hacia la izquierda. La distensibilidad diastólica diminuye en corazones dilatados (miocardiopatía dilatada) o con hipertrofia y fibrosis cardíacas (hipertensión arterial cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca).

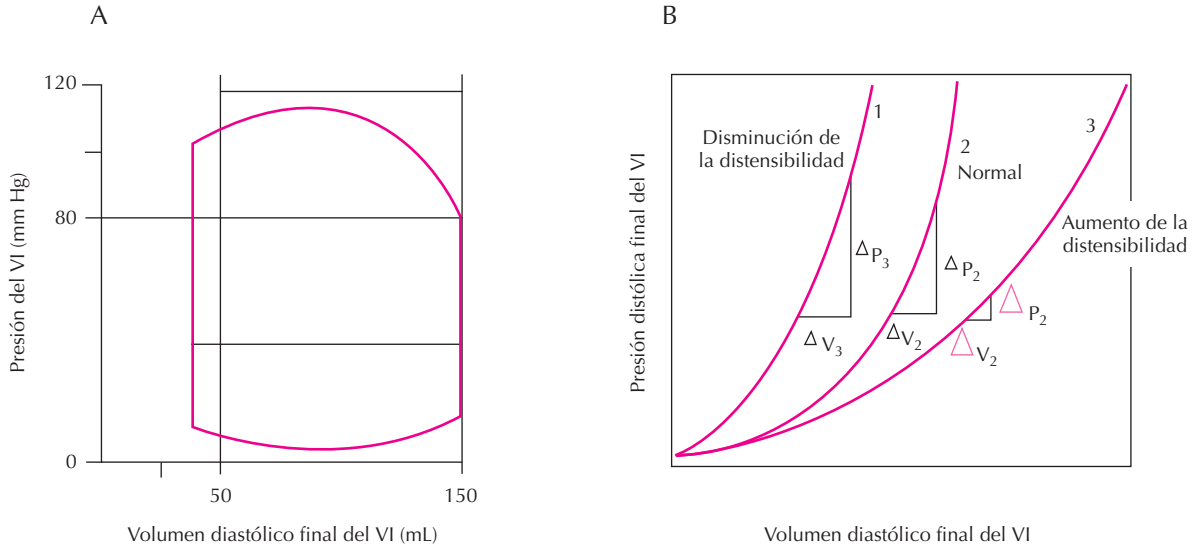


Figura 36.21. *A*) Relación presión-volumen diastólico del ventrículo izquierdo durante el ciclo cardíaco. *B*) Curvas de distensibilidad ventricular en situaciones distintas: en condiciones normales (2), cuando la distensibilidad ventricular está aumentada (3) o se encuentra disminuida (1). VI: ventrículo izquierdo.

Papel del pericardio

El pericardio ayuda a mantener la relación presión-volumen e indirectamente, la distensibilidad cardíaca. De hecho, en modelos animales en los que se elimina el pericardio, la aurícula y el ventrículo derecho se dilatan, respectivamente, en un 70% y un 40%. A su vez, en pacientes con pericarditis aumentan la presión en la cavidad pericárdica y el volumen de líquido pericárdico y cuando éste supera los 200 mL, la presión intrapericárdica iguala o supera la presión de llenado diastólico. Cuando esto ocurre, el llenado venoso y el volumen latido disminuyen de forma marcada.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

El término insuficiencia cardíaca (IC) se aplica a aquellas situaciones en las que el corazón es incapaz de mantener un volumen minuto adecuado en relación con el retorno venoso y las necesidades del organismo o sólo puede hacerlo con unas presiones de llenado muy elevadas. Por lo general, implica el fracaso de la función de bomba del corazón, de las válvulas cardíacas o de las condiciones de carga de los ventrículos. La función de bomba del corazón puede estar deprimida porque existe: a) un déficit de la contractilidad cardíaca, como consecuencia de una afectación directa del músculo cardíaco, como sucede en la cardiopatía isquémica (necrosis cardíaca o infarto de miocardio) y de diversas miocardiopatías (estados patológicos en los que el corazón se hipertrofia, dilata o aumenta su rigidez), b) una sobrecarga impuesta al corazón, como consecuencia de una lesión valvular o la presencia de hipertensión arterial y c) una disminución del llenado ventricular (p. ej., en presencia de pericarditis o taquiarritmias).

Formas clínicas de la insuficiencia cardíaca

En la IC pueden existir anomalías tanto de la función sistólica (disfunción sistólica) como de la diastólica (disfunción diastólica). En la IC sistólica, la anomalía primaria es un déficit de la contractilidad, que disminuye el volumen minuto y la fracción de eyección, a la vez que aumenta el volumen residual de sangre y la presión diastólica final ventricular. Además de la disminución de la contracción cardíaca, en la IC se observa: a) una reducción en la respuesta contráctil al aumento de la precarga (Fig. 36.22). b) El incremento de la contractilidad que tiene lugar durante el ejercicio físico (relación fuerza-frecuencia) está abolido o muy disminuido en la IC (Figs. 36.17 y 36.22) como consecuencia del vaciamiento de los depósitos cardíacos de la noradrenalina y de la disminución de la sensibilidad de la célula cardíaca a las catecolaminas; este último efecto parece asociase a una reducción en la densidad de los receptores β_1-adrenérgicos en la célula cardíaca y en la síntesis de AMPc tras la estimulación de los mismos. c) Alteraciones en la cinética celular del Ca^{2+}; en particular, aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ durante todo el ciclo cardíaco, como consecuencia de la inhibición de la actividad de la ATPasa de la membrana del retículo sarcoplásmico (SERCA2b) y de la fosforilación del fosfolamban.

Sin embargo, hasta un 40% de pacientes con IC tiene su función sistólica conservada y una fracción de eyección normal. En estas circunstancias, la anomalía primaria es una disminución de la distensibilidad ventricular, que dificulta la relajación ventricular y aumenta la presión diastó-

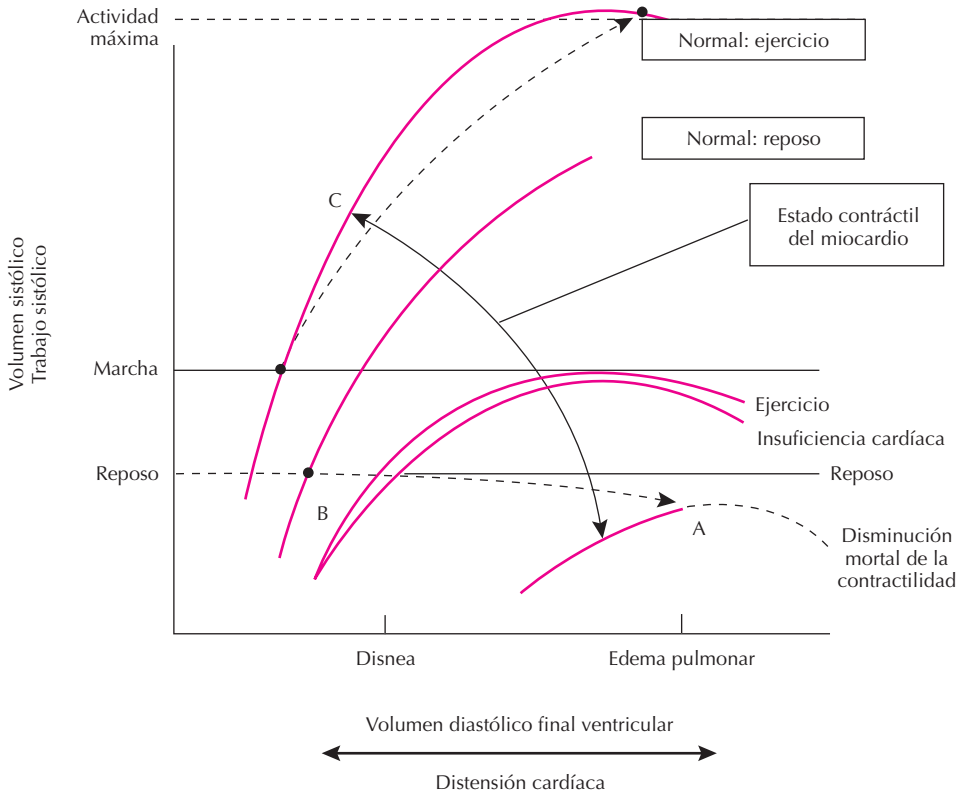


Figura 36.22 Curvas de función ventricular o Frank-Starling en distintas situaciones fisiopatológicas.

lica final ventricular. La alteración de la relajación puede ser funcional, como ocurre en la cardiopatía isquémica, o asociarse a la existencia de unas paredes engrosadas y rígidas, algo que sucede en el corazón del anciano y en pacientes con hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica o diabetes mellitus. Sin embargo, muchos pacientes presentan una alteración de la función sistólica y diastólica del corazón.

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

La principal anomalía que presentan los pacientes con IC es la disminución de la curva de función ventricular de Frank-Starling, lo que refleja la reducción del estado contráctil del miocardio (Fig. 36.22). En la IC, la contractilidad, el volumen y el trabajo sistólicos están disminuidos, por lo que la curva de función ventricular que relaciona el volumen diastólico final con el volumen sistólico ventricular se desvía hacia abajo y hacia la derecha. Es decir, el corazón insuficiente trabaja en la porción más alta de la curva, lo que mejora la función ventricular, pero a expensas de aumentar la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y la presión arterial pulmonar, que es responsable de los síntomas pulmonares (disnea) y de la marcada limitación de la tolerancia al esfuerzo que presentan estos pacientes. A su vez, la disminución del volumen sistólico reduce la perfusión tisular, siendo responsable de los signos de hipoperfusión periférica (cansancio).

Si analizamos la curva presión-volumen (Fig. 36.23) podemos ver que en la IC sistólica disminuye la contractilidad y el punto c de la curva se desplaza hacia la derecha, disminuyendo el volumen sistólico desde b → c a b′ → c′. Estos cambios se acompañan de una marcada disminución del trabajo externo cardíaco, a la vez que aumenta la energía potencial. Por el contrario, en la IC diastólica disminuye la distensibilidad y, por tanto, aumentan tanto el volumen diastólico final (desde d → a hasta d′ → a′) como la pendiente de la presión-volumen diastólico final ventricular. Como consecuencia, la curva presión-volumen se desplaza hacia arriba y hacia la izquierda, disminuyendo el volumen sistólico desde b → c a b′ → c′.

Mecanismos compensadores

Cuando existe un déficit de la contractilidad o una sobrecarga hemodinámica, el corazón dispone de varios mecanismos de compensación que, en general, son capaces de mantener, al menos en reposo, el volumen minuto y la presión arterial dentro de los valores normales. Los más importantes son:

Dilatación cardíaca (ley de Frank-Starling). El ventrículo insuficiente presenta un aumento de la presión y del

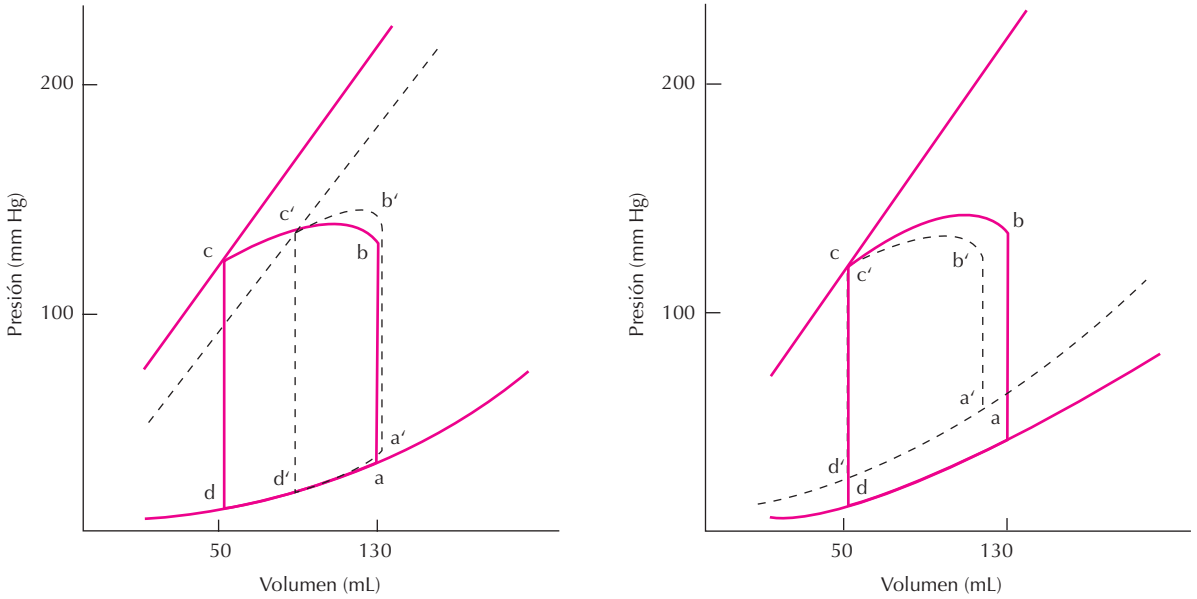


Figura 36.23. Curvas presión-volumen del ventrículo izquierdo en presencia de insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica.

volumen diastólicos finales ventriculares como consecuencia de la disminución del volumen de eyección y del aumento del volumen residual que dilata la cavidad ventricular. El resultado es un aumento de la longitud de los sarcómeros que, de acuerdo a la ley de Frank-Starling, aumenta la fuerza de la contracción y el volumen sistólico, lo que permite mantener, dentro de ciertos límites, un volumen sistólico. Sin embargo, este mecanismo de compensación tiene un límite y a partir de un cierto grado de dilatación ventricular la fuerza contráctil ya no sigue aumentando. Además, el aumento de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y de la presión pulmonar facilita la aparición de disnea y signos de congestión pulmonar, y la dilatación ventricular aumenta el consumo miocárdico de O_2, lo que puede provocar o agravar la isquemia cardíaca ya existente.

Hipertrofia cardíaca. Ante una sobrecarga hemodinámica, ya sea de presión o de volumen, el ventrículo responde con un aumento de la masa muscular o hipertrofia cardíaca que, según la ley de Laplace, tiende a mantener la tensión sistólica de la pared ventricular dentro de límites normales. Cuando la causa primaria es una sobrecarga de presión aparece una hipertrofia concéntrica, mientras que cuando existe una sobrecarga de volumen el corazón se dilata y el radio y la tensión ventriculares aumentan (véase Capítulo 35). Sin embargo, la hipertrofia cardíaca no se acompaña del correspondiente aumento de la densidad capilar, por lo que a partir de un determinado momento aparece un cierto grado de isquemia, incluso en ausencia de enfermedad coronaria. Con el tiempo, esto conduce a una pérdida de unidades contráctiles y a un aumento de la fibrosis que deterioran aún más la función cardíaca. El ventrículo dilatado tiene la desventaja de que debe desarrollar una tensión mucho mayor que un ventrículo normal y, por tanto, para realizar una misma cantidad de trabajo externo consume más O_2 que el corazón normal.

Activación neurohumoral. La reducción del volumen minuto cardíaco produce la activación del tono simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona e incrementa las concentraciones plasmáticas de noradrenalina, renina, angiotensina II, vasopresina y endotelina-1. Todos estos mediadores producen una vasoconstricción arteriovenosa, que si bien ayuda inicialmente a mantener la presión arterial y la perfusión tisular, también incrementa la poscarga, lo que tiende a reducir el volumen minuto; además, producen retención hidrosalina (edemas) y efectos proliferativos (hipertrofia y fibrosis que disminuyen la distensibilidad ventricular) y proarrítmicos. Por tanto, a largo plazo, la activación neurohumoral aumenta la morbimortalidad de los pacientes con IC.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En la actualidad, el tratamiento se basa en la coadministración de: a) diuréticos, que aumentan la excreción renal de Na^+ y agua, disminuyendo la volemia, la presión diastólica final ventricular (precarga) y los signos de congestión pulmonar. b) Fármacos inotrópicos positivos (digoxina, agonistas β-adrenérgicos [dopamina, dobutamina], inhibidores de la fosfodiesterasa 5, sensibilizadores de las proteínas contráctiles al Ca^{2+} [levosimendán]) que aumentan la contractilidad y el volumen de eyección ventricular independientemente de los valores de la precarga o la poscarga. c) Fármacos inhibidores de la activación neurohumoral: antagonistas β-adrenérgicos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II y antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II. Estos fármacos actúan como vasodilatadores arteriovenosos, que reducen el volumen diastólico final (precarga) y las resistencias vasculares periféricas (poscarga) y mejoran el vaciamiento ventricular, lo que se

traduce en un aumento del volumen de eyección y del volumen minuto cardíacos.

Si analizamos la curva de función ventricular (Fig. 36.22), podemos ver que en la IC ésta se encuentra aplanada y que la presión intraventricular al final de la diástole alcanza valores de hasta 20 mm Hg como consecuencia de la disminución del volumen minuto. Los diuréticos disminuyen la volemia y la presión diastólica final ventricular, desplazando la curva hacia la izquierda (de A a B), si bien aumentan discretamente el volumen sistólico, mientras que la administración de un inotrópico positivo (digoxina) o un vasodilatador arteriovenoso se produce una disminución de la presión diastólica final ventricular y un aumento del volumen sistólico y del volumen minuto cardíacos, desplazándose la curva de función ventricular hacia arriba y hacia la izquierda (de A a C), lo que conlleva una normalización de la situación hemodinámica del enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

Braunwald E. *Heart disease*. 6ª ed. Pennsylvania, W.B. Saunders, 2001.

Fozzard HA, Jennings RB, Harber E, Katz AM, Morgan HE. *The Heart and Cardiovascular System*. New York, Raven Press, 1991.

Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous retorn with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955; 35:123.

Guyton AC, Hall JA. *Textbook of Medical Physiology*. 9ª ed. Philadelphia, Saunders, 1996.

Katz AM. *Physiology of the Heart*. 2ª ed. New York, Raven Press, 1992.

López-Sendón J, Tamargo J. Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:447-464.

Milnor WR. Principle of hemodynamics. En: *Cardiovascular Physiology.* New York, Oxford University Press, 1990; 171-218.

Mulieri LA, Leavitt BJ, Martin BJ, Heaberle JR, Alpert NR. Myocardial force-frequency defect in mitral regurgitation heart failure is reversed by forskolin. *Circulation* 1993; 88:2700-2704.

Opie LH. *Heart physiology*. 4ª ed. Londres, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Rowell LB. *Human Circulation: Regulation During Physical Stress*. New York, Oxford University Press, 1986.

Capítulo 37

Aspectos generales del sistema vascular

Francisco Pérez-Vizcaíno y Juan Tamargo

- Necesidad de un sistema circulatorio
- Funciones del sistema circulatorio
- Diseño del sistema circulatorio
- Componentes de la circulación
- Principios hemodinámicos de la circulación
- Visión general de la circulación
- Medidas de presión arterial y flujo
- Conclusiones finales
- Bibliografía

NECESIDAD DE UN SISTEMA CIRCULATORIO

El mantenimiento de la vida celular exige el intercambio de materia y energía con el medio. Los organismos unicelulares son capaces de captar las sustancias nutritivas y de eliminar las sustancias de desecho directamente desde o hacia el medio líquido extracelular que les rodea. Este proceso se realiza básicamente por procesos de difusión a través de su membrana. Sin embargo, en los organismos pluricelulares la difusión a través de múltiples capas de células tiene lugar de forma muy lenta, ya que la velocidad de difusión depende inversamente del cuadrado de la distancia. Por ello, los seres vivos pluricelulares superiores (tanto plantas como animales) han desarrollado sistemas de transporte específicos que permiten una comunicación eficaz de las células con el medio externo. Además, en estos organismos es necesaria una comunicación entre las distintas células que los componen. La circulación de un fluido (la sangre) que ponga en contacto los diferentes tejidos entre sí y con los órganos específicos encargados de intercambiar materia y energía con el medio externo responde a estas dos necesidades básicas de los organismos pluricelulares.

FUNCIONES DEL SISTEMA CIRCULATORIO

El sistema circulatorio tiene una función principal: el transporte. El transporte se lleva a cabo con muy diversas sustancias, células o energía, y se establece entre distintas regiones del organismo según las necesidades de cada una.

1. Transporte de nutrientes. Todas las células del organismo necesitan un aporte constante de nutrientes para mantenerse vivas y realizar sus funciones biológicas. Los nutrientes se transportan desde el aparato digestivo, donde son absorbidas tras la ingesta, hasta los órganos donde se necesitan o a los órganos de reserva (hígado y tejido graso), y desde éstos a las zonas que lo requieran en períodos de ayunas.

2. Transporte de O_2. La respiración celular necesita constantemente aporte de O_2. El O_2, al contrario que los nutrientes, no puede almacenarse en las células. Por ello, la función más importante a corto plazo de la circulación es llevar el O_2 hasta los tejidos. De hecho, la mayoría de los mecanismos encargados de la regulación del sistema circulatorio están diseñados para adecuar el transporte de O_2 a las necesidades del tejido.

3. Eliminación de los productos de desecho del catabolismo. Múltiples sustancias tóxicas se generan durante las actividades metabólicas celulares. La circulación permite llevarlas hacia los órganos donde son eliminadas (riñón, hígado, pulmón).

4. Comunicación intertisular. Una importante función de la circulación es el transporte de los mensajeros químicos u hormonas.

5. Transporte celular. En general, cada tejido produce las células que necesita. Sin embargo, en determinadas situaciones se hace necesario algún tipo celular de forma rápida. La circulación permite transportar células, particularmente las células encargadas de la vigilancia inmunológica (leucocitos) y de la integridad del sistema circulatorio (plaquetas).

6. Transporte de calor. Finalmente, al permitir el movimiento de la sangre de zonas más calientes a otras más frías, permite regular la temperatura en todos los tejidos del organismo.

DISEÑO DEL SISTEMA CIRCULATORIO

El sistema circulatorio está integrado por un sistema de conductos cerrado que comienza y acaba en el corazón, a través del cual se mueve la sangre. El movimiento de la sangre es generado por la capacidad del corazón para actuar como bomba, que establece un gradiente de presión entre los lados arterial y venoso del sistema circulatorio.

La circulación está formada por dos circuitos conectados en serie: circulación sistémica y circulación pulmonar (Fig. 37.1). Ambos tienen bombas "independientes": el corazón izquierdo y el corazón derecho. La sangre es bombeada desde el corazón izquierdo por la aorta hacia los tejidos, vuelve por las venas sistémicas hacia el corazón derecho, de aquí de nuevo se bombea por la arteria pulmonar hacia el pulmón, donde se intercambia O_2 y CO_2 con el aire inspirado, y retorna de nuevo al corazón

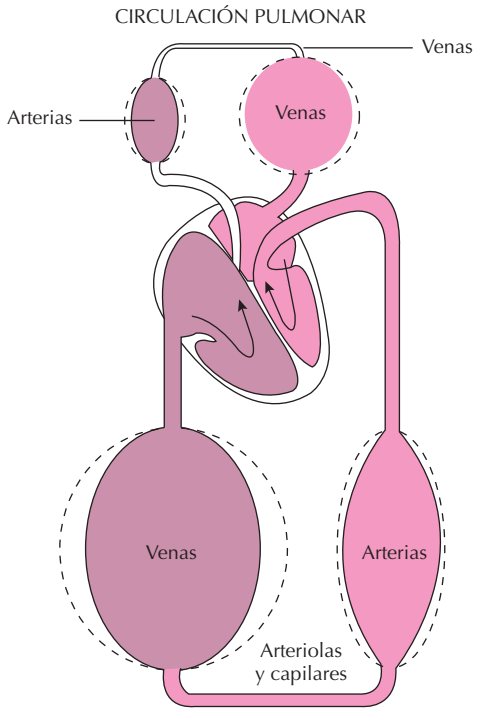


Figura 37.1. Diseño general del sistema circulatorio constituido por un circuito sistémico y un circuito pulmonar conectados en serie.

izquierdo por las venas pulmonares cerrando el ciclo. Este diseño en serie permite que la oxigenación de la sangre se realice con una elevada eficacia, ya que toda la sangre tiene que pasar obligatoriamente por el pulmón.

El hecho de que el circuito esté cerrado es otra característica fundamental, pues permite que toda la sangre que sale del corazón retorne a él. Además, aunque la sangre varía su composición a atravesar los lechos capilares, el flujo de sangre es constante en cada una de las secciones del sistema. Así, en todo momento el flujo es igual en la aorta que la suma de los flujos de todos los capilares o de todas las venas. Asimismo, el flujo de sangre total es el mismo en la circulación sistémica que en la pulmonar, con una pequeña variación debida a que parte de la sangre sistémica que fluye por las arterias bronquiales retorna por las venas pulmonares a la aurícula izquierda en lugar de a la aurícula derecha como hace el resto de la sangre sistémica, haciendo que el volumen minuto izquierdo o sistémico sea aproximadamente un 1-2% superior al derecho o pulmonar.

Para conseguir una función adecuada de transporte es necesario no solamente que la circulación sea capaz de llevar las sustancias necesarias al lugar donde se necesitan, sino que además, debe permitir que los tejidos capten esas sustancias útiles y liberen las sustancias de desecho. El sistema circulatorio esta diseñado de tal forma que las arterias que salen del corazón se van ramificando progresivamente en vasos cada vez más pequeños y numerosos hasta llegar a nivel capilar con un diámetro de aproximadamente 5 μm. La sangre a nivel capilar circula por múltiples conductos paralelos (en nuestro organismo hay aproximadamente 100 000 km de vasos). El hecho de que los vasos sean numerosos y de pequeño calibre facilita el intercambio entre la sangre y los tejidos por tres razones. En primer lugar, permite que la distancia de cualquier célula al capilar más próximo sea la mínima posible, favoreciendo el proceso de difusión (recordemos que la difusión se dificulta marcadamente con la distancia). La vascularización o densidad de capilares varía en función de las necesidades de flujo sanguíneo de los tejidos. Así, en tejidos con un requerimiento elevado de O_2, como sucede en el miocardio, la célula más lejana se encuentra a tan sólo 20 μm de distancia de un capilar y existen aproximadamente 3800 capilares por milímetro cuadrado. En segundo lugar, permite que la superficie de contacto de la sangre con las células del tejido sea máxima en los capilares. Así por ejemplo, la pared de la aorta tiene una superficie aproximada de 300 cm^2 mientras que se calcula que la superficie de contacto a nivel capilar es similar a la de un campo de fútbol. En tercer lugar, dado que la velocidad del flujo es mínima a nivel capilar (véase Fig. 37.5), el tiempo de paso de la sangre a través de los capilares es máximo (aproximadamente 2.5 s).

COMPONENTES DE LA CIRCULACIÓN

El sistema circulatorio se compone de tres elementos: la bomba motora (el corazón), los conductos de transporte (los vasos) y el fluido a transportar (la sangre). Cada uno de ellos se estudia detalladamente en otros capítulos de este libro, nos referiremos aquí solamente a algunas características anatomofuncionales de la sangre y los vasos que tienen interés desde el punto de vista de la circulación.

La sangre se puede considerar como un tejido especial, dada su naturaleza líquida. Es un fluido con un alto porcentaje en agua que contiene muy diversas sustancias disueltas y macromoléculas y células en suspensión. Las sustancias insolubles, o las solubles en grado insuficiente en relación con las necesidades celulares, son transportadas mediante sistemas transportadores más o menos específicos, como las proteínas plasmáticas y los componentes celulares (fundamentalmente los eritrocitos). Desde el punto de vista de la física de la circulación, es importante conocer el número o porcentaje de células. Con gran diferencia, los eritrocitos constituyen el componente celular mayoritario. El hematocrito es el porcentaje del volumen sanguíneo ocupado por los eritrocitos y se determina mediante la sedimentación rápida de los hematíes por centrifugación de la sangre en un capilar. En varones sanos supone aproximadamente el 47%, mientras que en mujeres sanas es aproximadamente el 42%, pero este valor presenta variaciones en ciertas situaciones fisiológicas (aumenta con la actividad corporal y la altitud a que resida una persona) o patológicas, como la anemia (hematocrito disminuido) o la policitemia (hematocrito aumentado). Como veremos a continuación el hematocrito es un determinante fundamental de la viscosidad sanguínea, un parámetro clave para la física de la circulación.

Los vasos son los conductos encargados del transporte de la sangre. Su diámetro y estructura son variables dependiendo de la localización y la función que desarrollan. Aunque los vasos se comparan a menudo con un sistema de cañerías cuya función es dejar pasar la sangre a su través, esta analogía sirve sólo de punto de partida, puesto que los vasos, lejos de ser estructuras rígidas y pasivas, son estructuras elásticas y dinámicas que se contraen, se relajan e incluso proliferan (angiogénesis) en función de las necesidades cambiantes del organismo. A excepción de los capilares (que sólo presentan la túnica íntima), todos los vasos poseen tres capas: las túnicas íntima, media y adventicia. La túnica íntima es la capa más interna y contiene una monocapa de células endoteliales y, en los vasos de mayor calibre, una capa subendotelial. La túnica media contiene fundamentalmente células musculares lisas y fibras elásticas y de colágeno. Finalmente, la túnica adventicia está compuesta por fibras colágenas que protegen el vaso y lo fijan al tejido subyacente, fibroblastos y fibras nerviosas y, en los grandes vasos, por una red de minúsculos vasos, los *vasa vasorum,* que la nutren. Las diferencias estructurales entre los distintos tipos vasculares se basan en la presencia o ausencia y en la distinta proporción de fibras extracelulares y de células musculares lisas. En la Tabla 37.1 se muestran la composición, el espesor de la pared y el diámetro medio de los distintos vasos. Evidentemente, la clasificación es a veces difícil puesto que no se puede discernir dónde acaba una pequeña arteria y dónde empieza una

arteriola, ya que las variaciones en diámetro, espesor de pared y estructura tienen lugar de forma continua.

Las arterias tienen como función conducir la sangre a alta presión hacia los tejidos. La proporción de fibras disminuye con el tamaño arterial mientras que la de músculo liso aumenta. Así, la aorta y las *grandes arterias* son vasos elásticos cuya función es la de transportar sangre, por lo que decimos que la aorta y las grandes arterias son vasos de conductancia. Su pared es gruesa, puesto que tienen que soportar altas presiones (80-120 mm Hg) y, sobre todo, variaciones rápidas de presión, y su pared es elástica para adaptarse a estos cambios de presión. La elasticidad de la aorta y de las grandes arterias permite amortiguar los cambios de presión que tienen lugar durante el ciclo cardíaco. A medida que disminuye el diámetro arterial, los vasos se hacen proporcionalmente más musculosos; así, en las pequeñas arterias y arteriolas la contracción y relajación de las fibras musculares produce grandes variaciones en el diámetro vascular. La variación en diámetro, como se verá más adelante, determina una de las características más importantes del árbol vascular: la resistencia al paso de sangre. Por ello, se dice que las arterias pequeñas y arteriolas son vasos de resistencia e intervienen de forma fundamental en el control de la presión arterial y del flujo de sangre que llega a los distintos tejidos en función de sus necesidades.

Los capilares presentan una estructura muy sencilla, estando constituidos por cordones de células endoteliales alineadas recubiertas por la lámina basal, que dejan un hueco que permite el paso de la sangre. Carecen de fibras extracelulares y de musculatura lisa. Su función es la de intercambio de sustancias entre la sangre y el tejido, y no intervienen en la regulación del flujo o de la presión.

Las venas contienen en su estructura menos fibras elásticas y menos células musculares, su pared es más fina y su diámetro mayor que de las arterias correspondientes, ya que tienen que soportar presiones muy inferiores. Estas características hacen que las venas que sean más distensibles que las arterias y actúen como un reservorio que puede almacenar grandes volúmenes de sangre.

PRINCIPIOS HEMODINÁMICOS DE LA CIRCULACIÓN

La hemodinámica estudia las relaciones entre los principios físicos que controlan la presión, el flujo, la resistencia y la distensibilidad del sistema cardiovascular.

Presión hidrostática (la altura genera presión)

El peso de una columna de fluido está produciendo una fuerza sobre las paredes del recipiente que la contiene. La magnitud de la presión que genera un fluido viene determinada por la Ley de Pascal:

$$P = d \times g \times h$$

Donde d es la densidad del fluido, g la constante gravitacional (9.8 m s^{-2}) y h es la altura del fluido. Por tanto, en cualquier punto del organismo, la sangre está generando una presión sobre las paredes de los vasos a la que denominamos presión hidrostática. En consecuencia, la presión de una persona en posición erecta será máxima en la extremidad inferior (pudiendo alcanzar los 90 mm Hg en los tobillos) y mínima en la cabeza, mientras que en una persona en decúbito las diferencias de presión hidrostática serán mínimas. En general, el componente hidrostático, aunque puede contribuir de manera significativa a la presión sanguínea en función de donde se mida, suele ser ignorado. Por convención, y con el fin de evitar variaciones en función de la presión hidrostática, toda medida de presión debe hacerse a la altura del corazón. La presión hidrostática afecta de manera especial al territorio venoso, dado que la presión debida al flujo o la presión hidrodinámica es baja.

Definición de flujo

Flujo lineal, laminar y turbulento

El flujo sanguíneo se define como la cantidad de fluido que pasa a través de un vaso o una determinada sección del sistema circulatorio en la unidad de tiempo. En un sistema ideal, un fluido podría moverse sin rozamiento a través de un conducto, sin que existan fuerzas de contacto entre el fluido y la pared del conducto. La velocidad del flujo sería igual en todas las partes del conducto y se dice que el flujo es lineal. En la práctica, el flujo lineal no existe, puesto que cualquier fluido (y por supuesto la sangre) al moverse roza con la superficie de contacto (los vasos). El rozamiento será máximo con las moléculas del fluido (y las células sanguíneas) más próximas al vaso e irá disminuyendo progresivamente en las capas más alejadas. Así, en un fluido que atraviesa un conducto se podrían distinguir capas o láminas concéntricas que se mueven a distinta velocidad paralelamente y siguiendo el eje longitudinal; las capas más próximas a la pared se moverán más lentamente debido a su rozamiento con el endotelio y las más internas más rápidamente. A este tipo de flujo se le denomina laminar. La velocidad de flujo laminar es mayor en los grandes vasos que en los de pequeño calibre, ya que en éstos las capas de líquido se encuentran muy próximas a la pared vascular.

En ocasiones, el flujo sanguíneo puede no comportarse de forma laminar y la sangre fluye tanto transversal como longitudinalmente, formándose remolinos o turbulencias. Se dice entonces que el flujo es turbulento. La Figura 37.2 representa un esquema de los tres tipos de flujo. La aparición de flujo turbulento depende de la geometría del vaso, aumentando con el diámetro, la curvatura y la presencia de obstrucciones, y aumenta al incrementarse la velocidad del flujo y la densidad de la sangre, mientras que disminuye al aumentar la viscosidad de la sangre. En la práctica, el flujo es turbulento en la raíz de la aorta y en las ramificaciones de las grandes arterias o en presencia

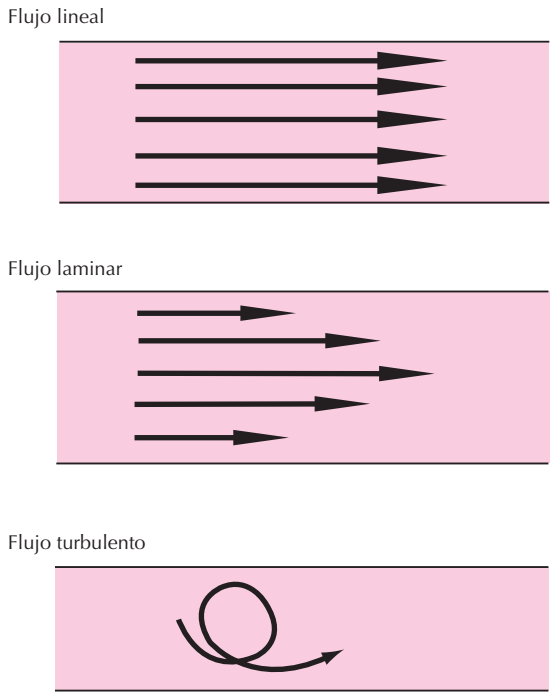


Figura 37.2. Tipos de flujo. Flujo lineal, laminar y turbulento.

de obstrucciones (una placa de ateroma o la oclusión de una arteria en el proceso de medida de la presión arterial), también se facilita cuando el flujo aumenta como en el ejercicio físico cuando el hematocrito disminuye (anemias graves). En todos los casos se producen ruidos que pueden llegar a oírse incluso sin estetoscopio.

Ley de Ohm. Concepto de resistencia. (El flujo genera presión. Las diferencias de presión generan flujo.) Las fuerzas de rozamiento entre la sangre y el vaso hacen que se genere una presión sobre la pared del vaso. Esta presión generada por el movimiento se denomina presión hidrodinámica (P) y depende del flujo sanguíneo (Q) y de la resistencia (R) que opone el vaso al paso de la sangre, y viene definida por la ley de Ohm:

$$P = Q \times R$$

Por tanto, la presión que soporta cualquier vaso depende de forma directamente proporcional del flujo que lo atraviesa (Fig. 37.3). El parámetro que establece la proporcionalidad entre presión y flujo es la resistencia, resultado de la fricción de la sangre con el vaso y de los componentes de la sangre entre sí.

La ley de Ohm puede también expresarse de la siguiente manera:

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

Por ello, el flujo sanguíneo es directamente proporcional a la diferencia o gradiente de presión entre los dos extremos de un vaso e inversamente proporcional a las resistencias vasculares (R) que se oponen al desplazamiento de la sangre.

De esta ecuación se puede extraer la conclusión fundamental de que si no existieran diferencias de presión en el sistema circulatorio la sangre no se movería. El corazón por tanto ejerce dos funciones íntimamente ligadas: generar un movimiento de la sangre (flujo) y establecer el gradiente de presiones entre las distintas secciones del sistema circulatorio. Por otro lado, dado que el flujo que entra en un conducto y el que sale del mismo deben mantenerse constantes, la resistencia provoca una pérdida progresiva de la presión a lo largo del vaso.

La conductancia es la medida del flujo sanguíneo que pasa a través de un conducto para una determinada diferencia de presiones, es decir, es la inversa de la resistencia (conductancia = 1 / resistencia).

Cuando un líquido se desplaza por un tubo siguiendo un flujo laminar, la resistencia al paso de flujo depende de las características tanto del fluido como del vaso, y se determina por la ecuación de Poiseuille-Hagen:

$$R = \frac{8\,\eta\,L}{\pi\,r^4}$$

Donde L y r son respectivamente la longitud y el radio del conducto y η es la viscosidad de la sangre, que puede definirse como la resistencia al movimiento de las moléculas de un fluido con respecto a las moléculas vecinas.

La resistencia del sistema circulatorio en conjunto y de los distintos lechos vasculares en particular no es siempre constante y puede ir variando en función de las necesidades del organismo. La longitud de los vasos sanguíneos es

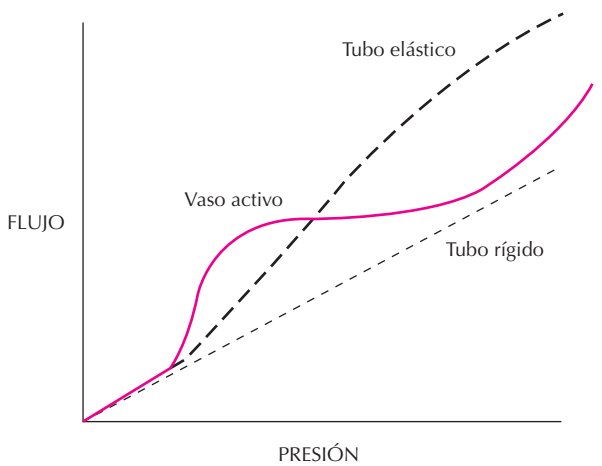


Figura 37.3. Relación presión-flujo. En un tubo rígido la resistencia es fija y, por tanto, la ley de Ohm determina que la presión es directamente proporcional al flujo. En un tubo elástico, el flujo aumenta al aumentar la presión (dentro de sus límites de elasticidad), puesto que al dilatarse su resistencia disminuye. En un vaso con actividad contráctil, el grado de contracción puede variar en función de la presión que soporta, variando su diámetro y, por tanto, la resistencia que ofrece y el flujo que lo atraviesa.

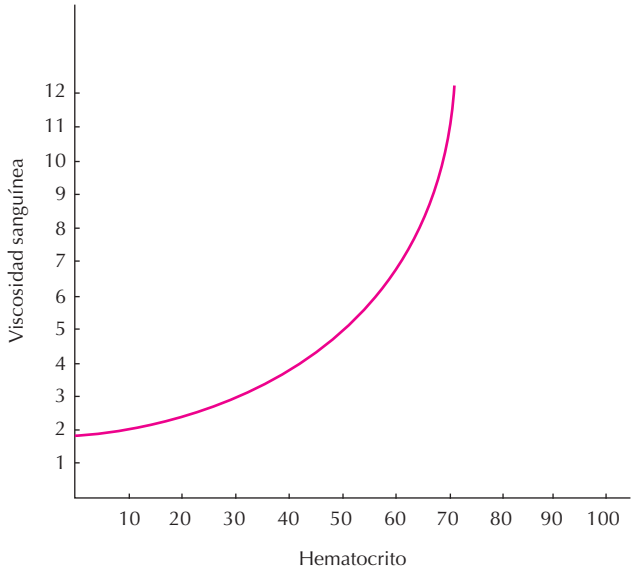


Figura 37.4. Variación de la viscosidad sanguínea en función del hematocrito.

constante. La viscosidad sanguínea (1.9 veces mayor que la del plasma y 3-4 veces mayor que la del agua) depende principalmente de su contenido celular y fundamentalmente, por su mayor número, del porcentaje de hematíes (hematocrito), los cuales producen una fricción continua entre sí y con las paredes del vaso. En la Figura 37.4 se puede observar cómo la variación del hematocrito modifica considerablemente la viscosidad sanguínea. Sin embargo, los valores de hematocrito se mantienen en unos niveles relativamente estables para cada individuo. Por tanto, toda variación de resistencia de un vaso, de un lecho vascular o del sistema circulatorio en su conjunto es debida fundamentalmente a cambios en el diámetro vascular. Dado que la resistencia depende inversamente de la potencia cuarta del radio vascular, pequeñas variaciones en el radio producen grandes cambios en la resistencia vascular. Así, si durante el ejercicio físico el radio vascular aumenta al doble de su valor inicial, las resistencias vasculares disminuirán 16 veces ($2^4 = 16$) y, si la presión se mantiene constante, el flujo aumentará también 16 veces.

Sin embargo, la ecuación de Poiseuille-Hagen es válida únicamente para tubos no ramificados con sección circular, cuando el flujo de la sangre es laminar y el fluido homogéneo. Evidentemente éstas no son las condiciones del sistema circulatorio, donde los vasos se ramifican, los flujos son discontinuos o incluso turbulentos, y la sangre no es un fluido homogéneo. Todos estos factores aumentan en mayor o menor medida la resistencia al flujo. Así, cuando el flujo es turbulento, la resistencia es mucho mayor porque los remolinos aumentan enormemente la fricción entre la sangre y el vaso.

Otra excepción a la ecuación de Poiseuille-Hagen ocurre en los vasos de la microcirculación con un calibre inferior a 1.5 mm. A este nivel, los eritrocitos tienden a agruparse en el centro de la luz del vaso y lo atraviesan rodeados de una cubierta de plasma que actúa como capa deslizante que disminuye la resistencia al flujo. Este fenómeno (conocido como efecto Fahraeus-Lindquist), que aumenta con la reducción del diámetro vascular, disminuye la viscosidad sanguínea en la microcirculación hasta aproximadamente la mitad de los valores que existen en los grandes vasos. Sin embargo, la viscosidad sanguínea aumenta a medida que disminuye la velocidad de flujo y, dado que, como veremos mas adelante, en la microcirculación se produce una marcada disminución de la misma, es posible que a este nivel la viscosidad sanguínea aumente marcadamente. En consecuencia, en la microcirculación aparecen efectos adicionales sobre la viscosidad sanguínea que se contrarrestan, por lo que la viscosidad sanguínea en la microcirculación se considere similar a la que existe en los grandes vasos.

Unidades de resistencia

La unidad de resistencia más frecuentemente empleada es la PRU (*peripheral resistance unit*), que es la resistencia que produce una caída de 1 mm de Hg cuando el flujo es de 1 mL/min. Es también frecuente la utilización de la unidad internacional kPa L^{-1} min o, en el sistema cegesimal, dinas s^{-1} cm^{-5}.

Resistencias en serie y resistencias en paralelo

El sistema circulatorio está formado por múltiples tubos ramificados. Las fuentes de resistencia en la circulación se disponen en circuitos en serie y en paralelo. Cuando dos conductos de distinta resistencia se conectan entre sí en serie (uno detrás del otro), la resistencia total del sistema es la suma de sus resistencias individuales (R_1 y R_2).

$$R_t = R_1 + R_2$$

Así, la resistencia total del sistema es el resultado de la suma de la resistencia de cada sección:

$$R_t = R_{\text{grandes arterias}} + R_{\text{pequeñas arterias}} + R_{\text{arteriolas}} + R_{\text{capilares}} + R_{\text{vénulas}} + R_{\text{venas}}$$

Por otro lado, la presencia de ramificaciones en el sistema circulatorio determina un sistema en paralelo. La resistencia conjunta de este sistema viene determinada por la ecuación:

$$\frac{1}{R_t} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2}$$

Es decir, la resistencia de un sistema en paralelo no se corresponde con la suma de las resistencias individuales, sino más bien al contrario: cuanto mayor sea el número de vasos conectados en paralelo menor será la resistencia del conjunto.

Así, la inversa de la resistencia total (R_t) del sistema es el resultado de la suma de las inversas de las resistencias de todos los órganos y tejidos:

$$1 / R_t = 1/ R_{coronaria} + 1/ R_{cerebral} + 1/ R_{esplácnica} + 1/ R_{renal} + 1/R_{muscular} + 1/R_{piel} + ...$$

La complejidad del sistema circulatorio hace que ni la resistencia del sistema en conjunto ni la de un determinado lecho vascular se puedan determinar mediante la suma en serie y en paralelo de las resistencias de todos los conductos calculadas a partir de la ecuación de Poiseuille-Hagen. En la práctica, la resistencia se calcula mediante la ley de Ohm conociendo el flujo y la diferencia de presiones a la entrada y a la salida de un circuito.

Distensibilidad vascular (el sistema no es rígido)

Hasta el momento se ha considerado que los vasos sanguíneos eran estructuras rígidas. Sin embargo, los vasos sanguíneos son estructuras flexibles y elásticas en mayor o menor medida, y modifican su diámetro en respuesta a los cambios que la presión sanguínea ejerce sobre ellos. A esta propiedad se le llama distensibilidad vascular. Es decir, un aumento de presión conduce a un aumento del diámetro y, en consecuencia, a una disminución de la resistencia del vaso y viceversa. Por tanto, aunque la ley de Ohm sigue siendo válida, la situación es más compleja porque la resistencia de un sistema elástico no es constante, sino que varía en función de la presión. En la Figura 37.3 se puede observar como en un tubo rígido, dado que la resistencia es constante, la relación entre presión y flujo es lineal. Sin embargo, en un tubo elástico el aumento de presión se corresponde con un aumento de flujo superior al que cabría esperar. La distensibilidad disminuye a medida que disminuye el diámetro arterial, ya que el espesor de la pared aumenta en relación con el diámetro interno. La distensibilidad es 6-10 veces mayor en las venas que en las arterias, y es mayor en las arterias pulmonares que en las sistémicas (tanto venas como arterias pulmonares presentan menor espesor de pared que las correspondientes arterias sistémicas). La distensibilidad vascular se expresa habitualmente según la siguiente fórmula:

$$\text{Distensibilidad} = \frac{\text{aumento de volumen}}{\text{aumento de presión}} \times \text{volumen inicial}$$

Tono vascular (el sistema no es pasivo)

En la sección precedente hemos añadido una variante a la ley de Ohm, la elasticidad de los vasos. En este apartado vamos a considerar que los vasos, además de ser elásticos, no son conductos pasivos. Los vasos arteriales, y en menor medida los venosos, contienen fibras de músculo liso. La contracción de la musculatura lisa vascular va a dar lugar a una disminución del diámetro vascular, y la relajación tendrá efectos opuestos. Por tanto, el tono de la musculatura lisa vascular produce cambios muy importantes en la resistencia (recordemos de nuevo la dependencia de la resistencia con la potencia cuarta del radio vascular). Gracias a estos cambios de diámetro vascular, cada tejido u órgano puede regular su flujo sanguíneo en función de sus necesidades de cada momento. Las variaciones de la resistencia permiten que un lecho vascular pueda mantener niveles de flujo relativamente constantes incluso con variaciones grandes en la presión, "saltándose" la ley de Ohm, un fenómeno conocido como autorregulación que se estudiará en el siguiente capítulo.

Presiones externas

En algunos territorios especiales, el diámetro vascular y, por tanto, la resistencia y el flujo sanguíneo, se pueden ver marcadamente influidos por presiones externas al vaso. Así, en la musculatura esquelética o en el miocardio, la contracción del tejido circundante ejerce una presión sobre el vaso que reduce su diámetro e incluso puede llegar a ocluirlo totalmente. De hecho, los vasos coronarios subendocárdicos solamente permiten el flujo durante la diástole (véase el Capítulo 43). De la misma manera, a nivel pulmonar los vasos alveolares disminuyen su calibre cuando se insufla el pulmón (véase el Capítulo 48). Por otro lado, la contracción muscular rítmica puede favorecer la circulación actuando como una segunda bomba circulatoria, que es particularmente importante para facilitar el retorno venoso en las extremidades inferiores (véase el Capítulo 39).

Área transversal y velocidad de flujo

El agua que lleva un río aumenta su velocidad cuando el río se estrecha, aunque la cantidad de agua que pasa por minuto sea igual en cualquiera de sus tramos. De manera análoga, aunque el flujo sea constante en las distintas secciones del sistema circulatorio, la velocidad de flujo varía inversamente con el área transversal de la sección. El área transversal aumenta coincidiendo con el aumento del número de ramificaciones según se muestra en la Figura 37.5 y la Tabla 37.1. La velocidad del flujo en la aorta es de aproximadamente 33 cm/s, ya que se va haciendo progresivamente más lenta a medida que disminuye la luz vascular hasta alcanzar los 0.3 cm/s en los capilares. Por tanto, es importante distinguir el concepto de flujo (volumen de fluido por unidad de tiempo), que es constante en todas las secciones del sistema, del de velocidad de flujo (espacio recorrido por unidad de tiempo).

Onda de pulso (el flujo no es continuo)

Hasta el momento se ha considerado que el flujo sanguíneo era continuo y la presión arterial constante. Sin embargo, el corazón actúa de forma pulsátil, expulsa la

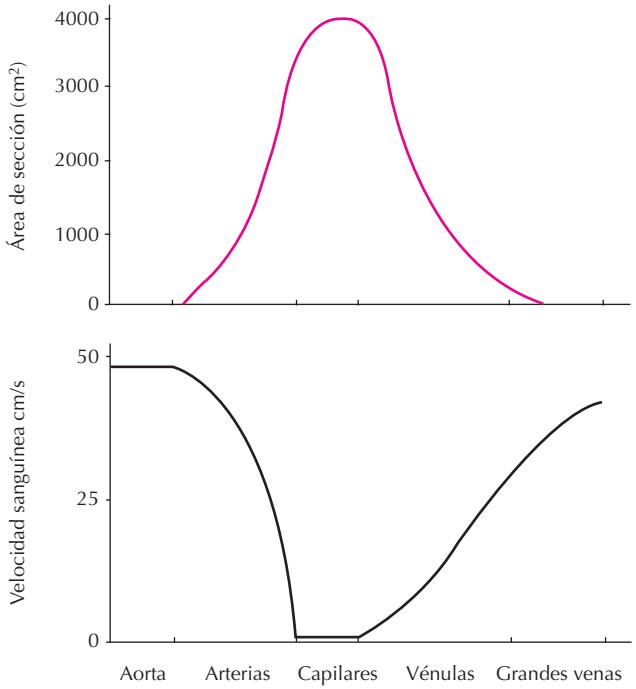


Figura 37.5. Cambios en el área de sección y velocidad del flujo en las distintas secciones de la circulación. Obsérvese la dependencia inversa de ambos parámetros.

sangre únicamente durante la fase de sístole ventricular, y con cada latido se produce una nueva oleada de sangre que dilata la aorta. Tras la fase de eyección, la pared arterial distendida se contrae elásticamente y la presión disminuye a medida que la sangre se desplaza hacia las arterias periféricas. En consecuencia, la presión arterial no es constante, sino que varía en función del ciclo cardíaco. Esta variación de presión arterial durante el ciclo cardíaco se conoce como onda de presión u onda de pulso arterial. La incisura (caída rápida seguida de ascenso) que se puede observar en la onda de pulso es debida al cierre de la válvula aórtica. Tras la sístole, la presión es superior en la aorta que en el ventrículo, por lo que la sangre tiende a retornar hacia éste, lo que favorece el cierre de la válvula aórtica; el choque de la sangre con la válvula hace que aumente de nuevo la presión y se produzca la incisura. A partir de la aorta abdominal, la caída rápida de la presión diastólica se continúa con una segunda onda ascendente, que es consecuencia de que la onda de pulso anterior se trasmite de forma retrógrada. La morfología de la onda de pulso viene determinada fundamentalmente por dos factores: el volumen de eyección del corazón y la distensibilidad de las arterias. Cuanto mayor sea el volumen de sangre expulsado en cada latido y menor la distensibilidad de las arterias, mayor será el incremento de presión en la onda de pulso. Es importante destacar que la onda de pulso se transmite por el árbol vascular a mayor velocidad que la velocidad de la sangre. Es decir, la onda de pulso llega a una arteria distal antes de que llegue la sangre correspondiente a ese latido.

Capacitancia vascular

La capacitancia vascular se define como la capacidad o volumen de sangre que se puede aumentar en un vaso o un territorio vascular en función de un cambio de presión, es decir, la fracción de la volemia que puede albergar. La capacitancia vascular dependerá del volumen del vaso y de la distensibilidad vascular según la ecuación:

$$\text{Capacitancia} = \text{distensibilidad} \cdot \text{volumen}$$

La capacitancia nos da una idea del volumen global de sangre que se acumula en un determinado territorio.

VISIÓN GENERAL DE LA CIRCULACIÓN

Una vez vistos los fundamentos de la hidrostática e hidrodinámica vamos a tratar de integrar estos principios básicos en el conjunto del sistema.

Presión arterial, volumen minuto y resistencias vasculares periféricas

Si se aplica la ley de Ohm al conjunto de la circulación sistémica tendremos la siguiente ecuación:

$$\text{PAM} = \text{VM} \times \text{RVS}$$

Donde PAM es la presión arterial media, VM es el volumen minuto o gasto cardíaco (equivalente al flujo en la raíz de la aorta) y RVS es la resistencia vascular sistémica. Los valores medios de PAM y VM en adultos normales en reposo son 90-95 mm Hg (12.5 kPa) y 4-6 L/min, respectivamente, aunque pueden variar considerablemente en función de diversas situaciones fisiológicas y patológicas. La misma ecuación anterior es aplicable a la circulación pulmonar. En este caso, el VM es aproximadamente igual al del territorio sistémico (4-6 L/min), mientras que las RV pulmonares (RVP) y la PAM pulmonar (0.8 kPa, 6 mm Hg) son muy inferiores a las del territorio sistémico.

El mantenimiento de la presión arterial dentro de un rango relativamente estrecho de niveles fisiológicos es fundamental para garantizar el flujo sanguíneo a todos los órganos. En capítulos posteriores se estudian en detalle los mecanismos implicados en el control de la presión arterial. En este momento, destacaremos solamente que el VM puede variar en un rango muy amplio de valores y que es imprescindible que las RVP se adapten a estos cambios, de forma que la PAM sufra variaciones mínimas. Cuando el VM aumenta (p. ej., durante el ejercicio intenso) debe producirse una vasodilatación que disminuya las RVP; de otro modo, la PAM se dispararía de forma proporcional al aumento del VM.

Tabla 37.1. Composición, características anatómicas de los vasos, flujos, presiones, área de sección y velocidad de flujo

	Endotelio	Músculo liso	Elastina	Colágeno	Espesor pared (mm)	Diámetro (mm)	Flujo (L/min)	Área sección (cm^2)	Velocidad flujo (cm/s)	Presión media (mm Hg)
Aorta	+	+	++++	++	2	20	5	2.5	33	95
Grandes art.	+	++	+++	++	1	>3	5	10-15	20	95
Pequeñas art.	+	+++	+++	++	0.3	0.5-3	5	25	15	85
Arteriolas	+	++++	++	+	0.02	<0.5	5	40	2	40
Capilares	+	-	-	-	0.001	0.005	5	2500	0.3	15
Vénulas	+	-	-	+	0.002	<0.5	5	250	1	10
Venas	+	+	++	++	0.5	1-40	5	30-200	20	3
Vena cava	+	++	++	+++	1.5	35	5	9	25	2

Presión arterial sistólica, diastólica y media; presión diferencial

La presión arterial sistólica (PAS) es el valor máximo de presión que se alcanza a nivel de las grandes arterias tras la sístole. La presión arterial diastólica (PAD) es el valor mínimo de presión en las grandes arterias justo antes de la siguiente sístole. En un adulto joven normal, los valores de PAS y PAD son aproximadamente 120 y 80 mm Hg (16 y 11 kPa), respectivamente. La PAM es una variable cardiovascular muy importante porque indica la presión con que la sangre llega a todos los tejidos de nuestro organismo. La PAM no es el resultado de la media aritmética entre la PAS y la PAD, sino la presión media a lo largo del tiempo y, dado que la presión arterial está más tiempo cerca de la PAD que de la PAS (obsérvese la onda de presión en la Fig. 37.6), el valor de la PAM está siempre más cercano a la PAD. En un adulto joven es de aproximadamente 90-95 mm Hg (12-13 kPa). El cálculo exacto de la PAM debería realizarse con la media de todos los valores de presión a lo largo del ciclo cardíaco. En la práctica, se puede aproximar el valor de la PAM mediante la siguiente ecuación:

$$PAM = PAD + 1/3\ (PAS - PAD)$$

La presión arterial diferencial o presión de pulso es la diferencia entre la PAS y la PAD, y es también un parámetro hemodinámico importante. La magnitud de la presión diferencial depende fundamentalmente del volumen de sangre expulsado en cada sístole (volumen sistólico o volumen latido) y de la distensibilidad arterial. Los cambios agudos de la presión diferencial son debidos, por lo general, a variaciones del volumen sistólico. La presión diferencial aumenta en los pacientes con arteriosclerosis, debido a la disminución de la elasticidad de la aorta y los grandes vasos.

Variación de la presión arterial en el árbol vascular

En la Figura 37.7 se puede observar la variación de la presión a lo largo del árbol arterial. En secciones anteriores se ha descrito cómo la existencia de una resistencia al paso de la sangre produce una caída de la presión a medida que se avanza en el árbol vascular. La PAM varía poco en las grandes arterias, que son vasos de conductancia y ofrecen una baja resistencia al paso de la sangre. A menudo se dice que las grandes arterias son reservorios de presión, puesto que la PAM se mantiene constante en ellas, si bien por sus propiedades elásticas regulan de manera pasiva los cambios de PAS y PAD. La caída más marcada de presión (70%) se produce a nivel de las pequeñas arterias y arteriolas. Además, mediante la contracción o relajación de la musculatura lisa de estos vasos permite variar notablemente su diámetro y, en consecuencia, su resistencia. El flujo sanguíneo que pasa por una arteriola puede variar hasta 100 veces para una determinada presión. Por ello, intervienen de forma fundamental en la regulación de la presión arterial y de los flujos sanguíneos regionales. El lecho capilar también contribuye, aunque en mucha menor medida (20%), a la resistencia vascular; sin embargo, esta resistencia es fija, ya que los capilares no presentan musculatura lisa que les permita variar su resistencia. La presión venosa es reducida y se hace mínima en la aurícula derecha. En el sistema pulmonar se pueden observar cambios similares, si bien de menor magnitud. Conviene recordar que la presión hidrostática está siempre presente en el organismo, tanto a nivel arterial como venoso, y por tanto, la presión arterial en cualquier punto del sistema circulatorio depende además de la altura del punto con respecto al corazón (p. ej., la presión en una vena del tobillo de una persona en posición erecta es aproximadamente de 90 mm Hg).

Variación de la onda de pulso

Durante el período de eyección rítmica del ventrículo izquierdo, 70-90 mL de sangre pasan a la aorta, alcanzándose en este momento los valores máximos de presión. La llegada de la onda de pulso a una arteria produce un aumento del diámetro arterial, que se puede palpar cuando colocamos nuestros dedos obre las arterias superficiales (p. ej., la arterial radial). La toma del pulso forma parte de la exploración normal de un paciente. La onda de pulso se transmite a lo largo del árbol arterial (Fig. 37.6). Se puede observar también que la onda de pulso va variando de forma desde el arco aórtico hasta las grandes arterias periféricas. Así: a) la PAS va aumentando y la PAD disminuyendo, de forma que la amplitud de la onda de pulso aumenta, b) la presión máxima se mantiene menos tiempo (la onda se hace más aguda), y c) la incisura en la onda de pulso no se distingue a partir de la aorta abdominal. Estos cambios son atribuibles a distintos factores, de los que el más importante parece ser que las ondas de pulso que provienen de la aorta ascendente se suman con otras ondas de pulso previas, que retornan en forma retrógrada desde las ramificaciones arteriales periféricas hacia la aorta. Estas ondas retrógradas interactúan con las que van llegando, lo que hace que aumente la magnitud de la onda de presión a medida que va disminuyendo el diámetro arterial. Como se muestra en la Figura 37.7, la presión de pulso va disminuyendo de forma progresiva y desparece a nivel de los capi-

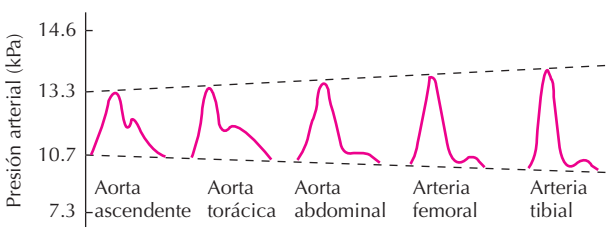


Figura 37.6. Onda de pulso y su variación desde la aorta descendente hasta la arteria tibial.

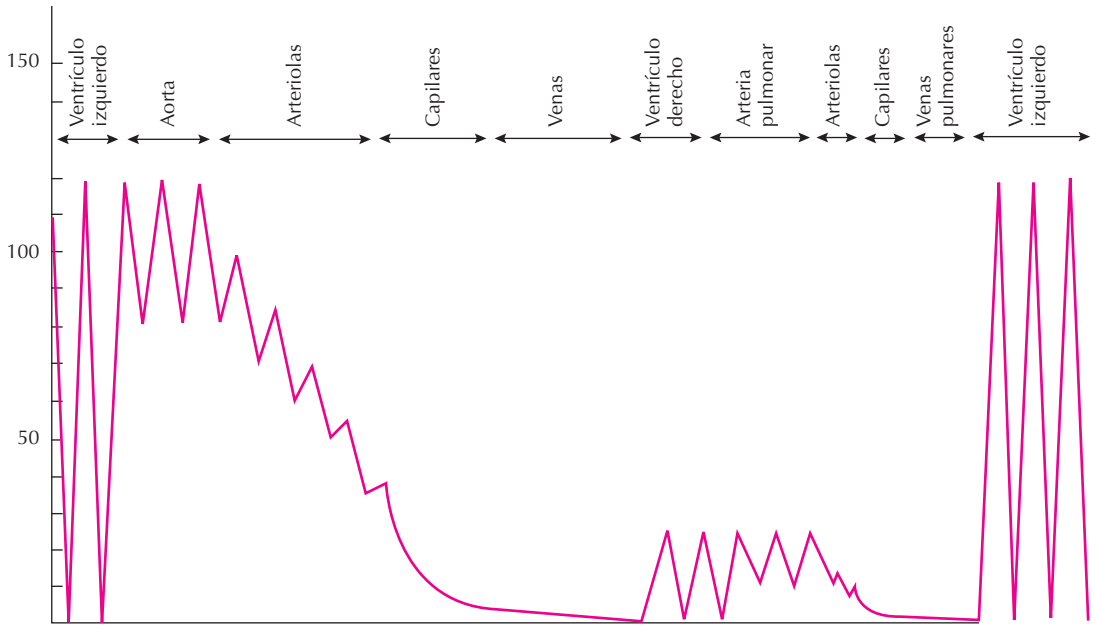


Figura 37.7. Niveles de presión sanguínea en las distintas secciones del árbol vascular.

lares. Esta reducción es la resultante del efecto combinado de la distensibilidad, de la resistencia de las pequeñas arterias y arteriolas, y de la viscosidad sanguínea. El descenso de distensibilidad en las arterias de menor diámetro también contribuye a los cambios en la onda de pulso.

Distribución de flujos

En la Figura 37.8 se muestra cómo los distintos órganos constituyen un sistema de resistencias en paralelo. El volumen minuto cardíaco debe distribuirse entre todos los territorios vasculares del organismo. Aquellos territorios que presentan una mayor vascularización ofrecerán una menor resistencia (recordemos que las resistencias en paralelo disminuyen la resistencia total) y, en consecuencia, se desviará una parte importante del flujo total hacia ellos. Además, las necesidades de flujo de los distintos territorios pueden variar en las distintas situaciones fisiológicas. Ante un aumento de la demanda en un territorio concreto, éste responderá incrementando el calibre de sus vasos (disminución de la resistencia) y aumentará el flujo hacia esa región. Es decir, el flujo sanguíneo en un territorio está controlado de forma precisa por las necesidades de O_2 y de nutrientes. El flujo que llega a cada tejido se regula a largo plazo por la mayor o menor presencia de vasos en el mismo (tejidos con altas necesidades como el miocardio, el riñón o el cerebro requieren una elevada vascularización), mientras que a corto plazo el flujo tisular se regula por el tono vascular. Teniendo en cuenta que los flujos regionales pueden sufrir variaciones importantes, un aumento de flujo hacia un territorio podría producir reducciones de la presión arterial y del flujo hacia otros órganos

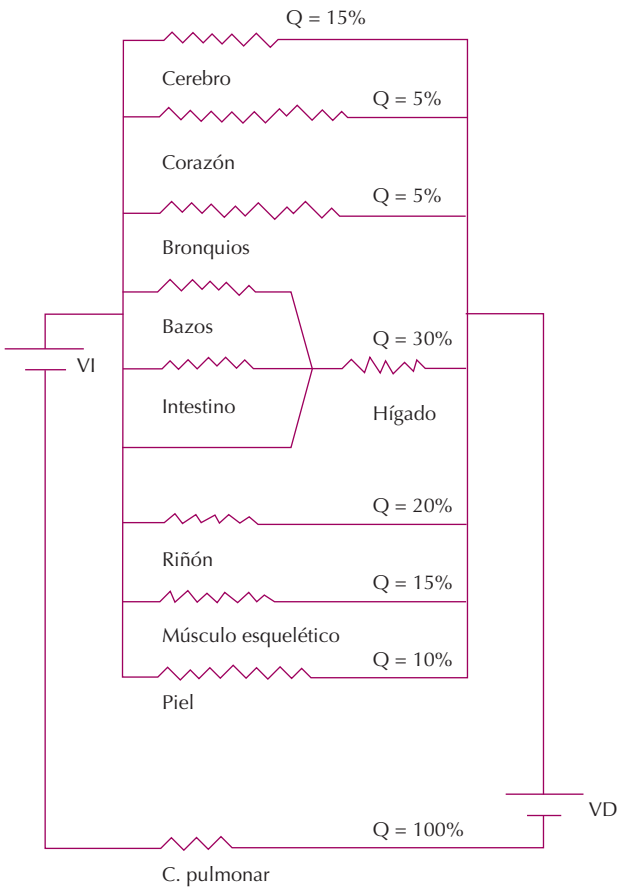


Figura 37.8. Sistema de resistencias de los distintos órganos conectadas en paralelo y porcentaje de flujo que recibe cada órgano.

que comprometieran su función. Sin embargo, la presión arterial se regula de forma exquisita mediante variaciones tanto del volumen minuto como de las resistencias vasculares periféricas. Así, el VM está controlado principalmente por la suma de todos los flujos tisulares, y un aumento de la demanda de un determinado órgano se traducirá en un aumento de la capacidad de bombeo del corazón, con lo que la presión arterial y el flujo hacia los otros órganos apenas sufren variaciones. Por tanto, el mantenimiento de una presión relativamente constante permite que cambios en el flujo sanguíneo en un área del cuerpo apenas afecten al flujo de cualquier otra área. De la misma manera, una disminución del VM se traducirá en una vasoconstricción por activación simpática y del sistema renina-angiotensina en determinados órganos (renal, esplácnico, cutáneo) para mantener la PAM. Así, la respuesta circulatoria a un estímulo fisiológico, patológico o farmacológico, no se puede explicar en función de su acción directa sobre un determinado parámetro, sino a partir de la integración de ese efecto con las respuestas cardiovasculares y neurohumorales que conlleva.

Volúmenes sanguíneos y capacitancia en las diferentes porciones de la circulación

En la Figura 37.9 se puede observar cómo el volumen sanguíneo varía marcadamente en los distintos territorios. El 82% de la sangre se encuentra en la circulación sistémica y sólo un 18% a nivel pulmonar. El volumen de sangre albergado en el tórax se denomina volumen de sangre central, e incluye la sangre que alberga la vena cava superior, la porción intratorácica de la cava inferior, el corazón en sus cuatro cámaras y la circulación pulmonar, y representa aproximadamente el 50% de la volemia. Además, la mayoría de la sangre se encuentra en el sistema venoso (54%), mientras que el sistema arterial contiene sólo un 11% y el capilar un 5-7%. Además, las venas, al ser más distensibles son capaces de sufrir variaciones relativamente grandes en su volumen, actuando como un verdadero reservorio de sangre.

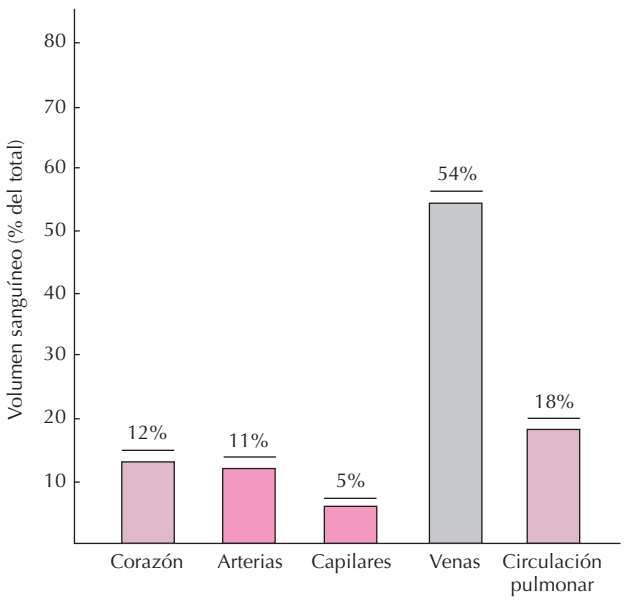


Figura 37.9. Distribución de volumen en las distintas secciones del sistema circulatorio en condiciones normales.

MEDIDAS DE PRESIÓN ARTERIAL Y FLUJO

La determinación de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas es una de las técnicas rutinarias más empleadas por los profesionales sanitarios. Cuando se mide la presión arterial adoptamos las siguientes convenciones. En primer lugar, tomamos la presión atmosférica como referencia (punto de 0 mm Hg) y, en segundo lugar, el punto de referencia para la determinación de la misma es a nivel del corazón.

La determinación directa de la presión arterial se realiza por métodos invasivos y requiere la introducción de un catéter a nivel arterial. El catéter podría conectarse directamente a un manómetro de mercurio, sin embargo, la inercia del mercurio no permite determinar cambios rápidos de la presión, por lo que el catéter se conecta a un transductor de presión capaz de convertir la magnitud de la presión en una señal eléctrica que se registra mediante un sistema registrador (polígrafo u ordenador).

En general, la presión arterial se determina de forma indirecta, siendo el método más ampliamente utilizado el del esfigmomanómetro. Este aparato consta de un manguito inflable que se enrolla alrededor del brazo del paciente por encima del codo y a la altura del corazón. La presión del manguito se mide en un manómetro de mercurio acoplado a él. El manguito se hincha hasta alcanzar una presión superior a la PAS del paciente. La presión elevada comprime la arteria humeral, interrumpiendo el paso de la sangre hacia la extremidad, por lo que no se palpa el pulso arterial en la zona distal a la oclusión. A continuación se disminuye progresivamente la presión dejando salir el aire del manguito. Cuando la presión arterial sistólica supera la presión en el manguito, la sangre sobrepasa la oclusión a gran velocidad, ocasionando turbulencias que pueden oírse (ruidos de Korotkoff) aplicando un estetoscopio en una posición inmediatamente distal a la oclusión. La presión que se observa en el manómetro justo cuando empiezan a oírse las turbulencias corresponde a la PAS. A medida que la presión del manguito cae paulatinamente desaparece la obstrucción y el ruido de la turbulencia. La presión a la que el ruido deja de oírse es la PAD. La determinación indirecta por este método está sujeta a diversos errores: a) en pacientes con insuficiencia aórtica o tras un ejercicio intenso se pueden seguir escuchando sonidos de baja intensidad incluso cuando la presión del manguito cae a cero; b) en pacientes con arterias rígidas (como ocurre en la arteriosclerosis) se requiere una presión adicional para

comprimir los vasos, dando una lectura de presión superior a la real; c) si el manguito es demasiado estrecho también dará una presión falsamente elevada ya que la presión no se transmite totalmente a la arteria subyacente. Esto da lugar a que, en ocasiones, en los pacientes obesos se sobreestime la presión arterial. La anchura ideal del manguito debe ser 1.5 veces el diámetro del miembro.

La medida de flujo en un vaso es mucho menos frecuente en la práctica clínica. Para su determinación se pueden emplear detectores de flujo electromagnéticos o medidores de flujo ultrasónico Doppler colocados mediante técnicas invasivas sobre la pared externa del vaso. En la actualidad se puede medir flujos con relativa precisión empleando técnicas indirectas no invasivas mediante ecografía Doppler. Algunos flujos regionales se pueden medir indirectamente mediante otras técnicas sencillas; así, el flujo de las extremidades se puede medir mediante pletismografía y los flujos renal y hepático se pueden medir mediante el aclaramiento de sustancias que se eliminan específicamente en estos territorios (ácido paraaminohipúrico a nivel renal y verde de indocianina a nivel hepático).

CONCLUSIONES FINALES

De todo lo anterior, podemos extraer las siguientes conclusiones que ya habíamos esbozado al establecer las características anatomofuncionales de cada vaso:

1) Las grandes arterias sistémicas son vasos de conductancia. Su función principal es la de conducir la sangre a todos los territorios y deben soportar grandes variaciones de presión. Son vasos elásticos, por lo que amortiguan las diferencias de presión arterial sistólica y diastólica y no intervienen en el control de la presión arterial media.

2) Las grandes arterias pulmonares presentan una función similar a las sistémicas, aunque son más distensibles y soportan presiones más bajas.

3) Las pequeñas arterias y arteriolas son las responsables de la mayor parte de la resistencia del sistema circulatorio. La variación en la resistencia de pequeñas arterias y arteriolas, en conjunto, determinan los cambios en las resistencias vasculares totales y, en consecuencia, contribuyen de manera fundamental a la regulación de la presión arterial. La variación de la resistencia en un determinado órgano o tejido determina el flujo regional que le llega a ese órgano.

4) Los capilares ejercen un papel pasivo en lo que respecta a la circulación y su regulación, ya que contribuyen modestamente a la resistencia y a la capacitancia del sistema, y no tienen capacidad reguladora. Sin embargo, su papel es fundamental puesto que es el lugar donde realmente se realiza el intercambio de materia y energía entre la sangre y los tejidos. Es decir, todos los mecanismos de regulación del sistema circulatorio (que se ejercen fundamentalmente a nivel extracapilar) van encaminados a conseguir que a nivel capilar se consiga un aporte adecuado de oxígeno y nutrientes o eliminar las sustancias que el tejido necesita.

5) Las venas, además de hacer retornar la sangre al corazón, almacenan y regulan el volumen sanguíneo. Son por tanto, vasos de capacitancia.

BIBLIOGRAFÍA

Berne RM, Levy MN. *Cardiovascular Physiology*. St Louis, C.V. Mosby Company, 1986.

Christensen KL, Mulvany MJ. Location of resistance arteries. *J Vasc Res* 2001; 38:1-12.

Feigl EO. The Arterial system. En: Ruch TC, Patton HD. *Physiology and Biophysics II*. Phyladelphia/Londres/Toronto, W.B. Saunders Company, 1974.

Folkow B, Neil E. *Circulation*. London, Oxford University Press, 1971.

Green HD, Rapela CE, Conrad MC. *Resistance and Capacitance in Terminal Vascular Beds. Circulation. Handbook of Physiology*. Washington, American Physiological Society, 1963.

Heller LJ, Mohrman DE. *Cardiovascular Physiology*. McGraw-Hill, Inc. 1981.

Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension* 2000; 36:312-8.

Milnor WR. *Hemodynamics*. Baltimore, Ed. Williams and Wilkins, 1982.

Mulvany VJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev* 1990; 70:921-961.

Nichols WV, O'rourcke MF. *Blood flow in arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Practice*. 3ª ed. Londres, Edward Arnold Publishers, 1990; 77-124, 216-269, 378-411.

Remington JW. *The Physiology of the Aorta and major arteries. Circulation. Handbook of Physiology*. Washington, American Physiological Society, 1963.

Rhodin JAG. *Architecture of the vessel wall. The Cardiovascular System. Handbook of Physiology*. Bethesda, American Physiological Society, 1980.

Rushmer RF. *Cardiovascular Dynamics*. 4ª ed. Philadelphia/Londres/Toronto, W.B. Saunders Company, 1976.

Smith JJ, Kampine JP. *Circulation Physiology*. 2ª ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1984.

Spencer MP. *Pulsatile blood flow in the vascular system. Circulation. Handbook of Physiology*. Washington, American Physiological Society, 1963.

Capítulo 38

Fisiología del endotelio

Vicente Lahera, Natalia de las Heras, Victoria Cachofeiro

- Introducción
- Factores derivados del endotelio
- Funciones del endotelio
- Disfunción endotelial
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El endotelio vascular está situado en una posición anatómica estratégica entre la sangre y la pared vascular que le permite actuar como receptor y transmisor de señales. Las células endoteliales son capaces de registrar cambios hemodinámicos de la sangre como la presión o las fuerzas de rozamiento y cizallamiento, cambios en sus interacciones con las plaquetas o los leucocitos, o modificaciones de los mensajeros químicos circulantes o procedentes de células vecinas y, en consecuencia, responden a dichos cambios mediante la liberación de numerosos factores vasoactivos. Por ello, el concepto del endotelio vascular, considerado clásicamente como una simple barrera que separa la sangre de la pared vascular, ha cambiado sustancialmente y en la actualidad es considerado como el principal órgano de regulación vascular con acciones exocrina, paracrina y autocrina que está implicado en diversos procesos vasoactivos, metabólicos e inmunitarios mediante la liberación de numerosos factores. Entre los factores biológicamente activos sintetizados y liberados por las células endoteliales cabe destacar: la prostaciclina (PGI_2), el óxido nítrico (NO), el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), la endotelina (ET), la prostaglandina H_2 (PGH_2), el tromboxano A_2 (TXA_2), los heparinoides sulfato, el factor de crecimiento transformante (TGFβ), el factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el activador del plasminógeno tisular (t-PA), el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), especies reactivas de oxígeno (aniones superóxido e hidroxilo, peróxido de hidrógeno), interleuquinas, quimioquinas, moléculas de adhesión de monocitos (ICAM-1, VCAM-1, ELAM, E-selectina) y otros. Todos estos factores modulan el tono (Fig. 38.1) y el crecimiento del músculo liso vascular, así como la coagulación, la fibrinolisis y la adhesión de células sanguíneas a la pared vascular (Fig. 38.2). Ello hace del endotelio un verdadero sistema receptor y emisor de señales, que explica la razón por la que una hormona o la hemodinámica sanguínea pueden modificar la función vascular sin tener acceso directo a todos los componentes del mismo.

Las células endoteliales necesitan estar firmemente unidas entre sí y ancladas a las proteínas de la matriz subendotelial de manera que se asegura así la función de barrera del tejido, evitando la exposición al torrente sanguíneo de la lamina basal. Este tipo de mantenimiento de la estructura del endotelio se lleva a cabo por dos fenómenos básicos de adhesión célula-célula y célula-matriz extracelular. Estos tipos de adhesión se llevan a cabo por moléculas específicas denominadas moléculas de adhesión, como las integrinas, la cadherina del endotelio vascular (cadherina-VE), la molécula de adhesión endotelial plaquetaria (PECAM-1 o CD-3), las integrinas $\alpha_2\beta_2$ y $\alpha_5\beta_5$, la ocludina y las conexinas.

FACTORES DERIVADOS DEL ENDOTELIO

Prostaciclina

La prostaciclina fue el primer factor relajante derivado del endotelio aislado e identificado. Se sintetiza predominantemente en las células endoteliales vasculares a partir del ácido araquidónico, mediante la acción del complejo enzimático ciclooxigenasa-PGI_2 sintetasa. Sus acciones principales son: inhibición de la agregación plaquetaria y relajación de las células musculares lisas. Sin embargo, no parece probable que la PGI_2 ejerza un efecto tónico vasodilatador sobre el músculo liso y, por tanto, su participación en el control de la presión arterial, en condiciones normales, no parece ser relevante. Su mecanismo

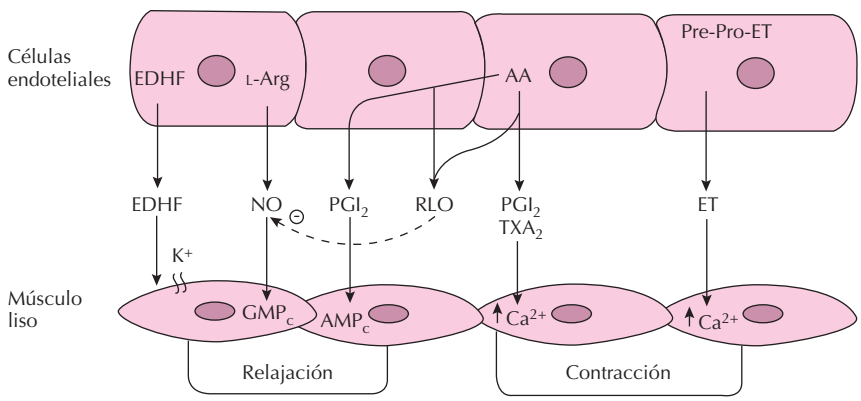


Figura 38.1. Factores derivados del endotelio y su acción sobre el tono vasomotor. L-Arg: L-arginina; AA: ácido araquidónico; ET: endotelina; EDHF: factor hiperpolarizante derivado del endotelio; NO: óxido nítrico; PGI_2: prostaciclina; RLO: radicales libres de oxígeno; PGH_2: prostaglandina H_2; TXA_2: tromboxano A_2; GMPc: monofosfato cíclico de guanosina; AMPc: monofosfato cíclico de adenosina.

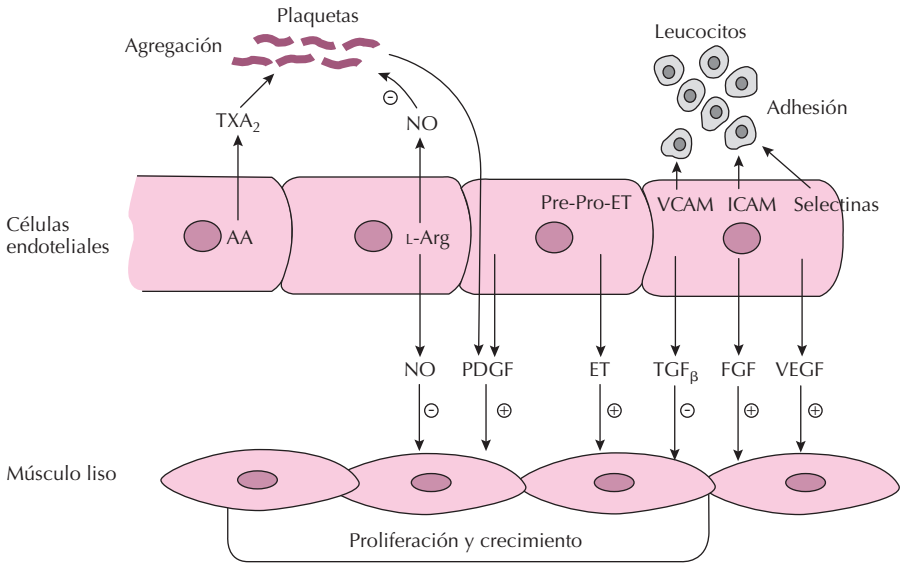


Figura 38.2. Factores derivados del endotelio y su acción sobre la agregación plaquetaria, adhesión de leucocitos, proliferación y crecimiento de las células del músculo liso vascular. L-Arg: L-arginina; AA: ácido araquidónico; ET: endotelina; NO: óxido nítrico; TXA_2: tromboxano A_2; VCAM: molécula de adhesión a células vasculares; ICAM: molécula de adhesión intercelular; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF: factor de crecimiento transformante; FGF: factor de crecimiento de fibroblastos; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

de acción celular depende de la activación de la adenilato ciclasa, que produce un aumento del monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) en las células diana de la PGI_2. La PGI_2 tiene una vida media corta (alrededor de 1-2 minutos) y se inactiva mediante una degradación no enzimática a 6-ceto-$PGF_{1\alpha}$ que posteriormente se elimina en la orina.

Los principales factores capaces de estimular la síntesis y la liberación de la PGI_2 son la angiotensina II, la acetilcolina (ACh) o la bradiquinina (Bk) y productos liberados de las plaquetas, como la serotonina y el PDGF. La capacidad para sintetizar PGI_2 disminuye con la edad, la arteriosclerosis y la diabetes mellitus, lo que sugiere la existencia de un nexo entre la síntesis de PGI_2 en el endotelio y su vulnerabilidad en episodios de trombosis y aterosclerosis.

Óxido nítrico

El NO es un factor de acción paracrina cuyas acciones principales son: la relajación del músculo liso vascular, la inhibición de la agregación plaquetaria, la inhibición del crecimiento y la proliferación de las células del músculo liso, y la inhibición de la adhesión de monocitos y leucocitos al endotelio. Como consecuencia, el NO desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la función, estructura e integridad vascular.

En 1980, Furchgott y Zawadzki descubrieron que era necesaria la presencia de endotelio para que se produjese la relajación *in vitro* de un anillo de aorta de conejo inducida por la ACh. Dado que dicha relajación no era atribuible a la acción de la PGI_2, porque el experimento se realizaba en presencia de inhibidores de la ciclooxigenasa, se concluyó que la relajación endotelio-dependiente producida por la ACh resultaba de la liberación de una sustancia difusible liberada por el endotelio que se llamó factor relajante derivado del endotelio (EDRF, *endothelium derived relaxing factor*). La vasorrelajación inducida por esta maniobra es dependiente del aumento de GMPc en las células musculares lisas mediante la activación de la guanilato ciclasa soluble que hidroliza trifosfato de guanosina (GTP) a monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). En 1987 el grupo de investigación liderado por Moncada identificó el EDRF como NO, y posteriormente estos mismos investigadores describieron que el NO se sintetiza a partir de L-arginina y que dicha síntesis se inhibe competitivamente por derivados estructurales como N-monometil-L-arginina (LNMMA), N^G-nitro-L-arginina metilester (LNAME) y otros. El enzima que sintetiza el NO es la NO-sintasa (NOS), de la que se conocen actualmente tres isoformas: NOSe, forma constitutiva presente en las células endoteliales; NOSi, isoforma inducible presente en macrófagos y células musculares lisas; NOSn forma neural constitutiva presente en el tejido nervioso y en estructuras medulares renales. El NO sintetizado por la vía constitutiva es sintetizado en concentraciones pequeñas y participa en procesos fisiológicos o reguladores, y el NO sintetizado por la vía inducible, es sintetizado en grandes cantidades y de manera puntual, participando en procesos inmunes, de daño o toxicidad celular.

El NO se libera de las células endoteliales en respuesta a numerosos factores tanto físicos, como de tipo humo-

ral. El principal factor físico responsable de la liberación de NO por las células endoteliales son las llamadas fuerzas de cizallamiento o la presión ejercida por la sangre sobre el endotelio vascular. Numerosos factores humorales tienen la capacidad de liberar NO del endotelio vascular: ACh, Bk, catecolaminas, angiotensina II, ET-1, vasopresina, trombina, trifosfato de adenosina (ATP), sustancia P, ácido araquidónico, histamina, ionóforos de calcio (A23187), etc. El NO actúa como mediador local de los llamados vasodilatadores endotelio-dependientes, como la ACh y la Bk, o como mediador de la acción vasodilatadora producida en procesos inflamatorios en respuesta a la histamina o Bk. La liberación del NO en respuesta a ciertas hormonas, como la angiotensina II, la vasopresina y las catecolaminas, sería responsable de la vasodilatación inducida por estas hormonas sobre territorios vasculares específicos, y modularía la acción constrictora de éstas producida por su interacción con receptores AT_1, V_1 o α_1 situados en las células musculares lisas. El NO participa junto con la PGI_2 en la inhibición de la agregabilidad plaquetaria y, por ello, agentes relacionados con la coagulación y la agregación plaquetaria, como el difosfato de adenosina (ADP), la trombina, la serotonina y el PAF liberan NO, lo que explica por qué la presencia de endotelio vascular supone una protección contra la agregación plaquetaria y la formación de trombos.

La degradación del NO se produce como consecuencia de la oxidación producida por un radical libre de oxígeno, el anión superóxido (O_2^-), que da lugar al peroxinitrito ($ONOO^-$), el cual a su vez se degrada a otro agente oxidante, el anión hidroxilo ($OH^\bullet$) y nitrato (Fig. 38.3).

Factor hiperpolarizante derivado del endotelio

Además de los factores mencionados anteriormente, el endotelio libera otro factor que produce relajación del músculo liso vascular al inducir hiperpolarización de su membrana celular, el factor hiperpolarizante derivado del endotelio o EDHF (*endothelium derived hyperpolarizing factor*). Actualmente no se conoce bien su naturaleza, aunque se sabe que se libera *in vitro* por la acción de concentraciones elevadas de ACh y Bk, por lo que cabe suponer que media, al menos parcialmente, la acción vasodilatadora de estos agentes. Mientras que la relajación dependiente de NO es sostenida, la hiperpolarización es transitoria. La hiperpolarización y la relajación inducida por el EDHF parece ser debida a un incremento en la conductancia al K^+ a través de canales dependientes de calcio y ATP en el músculo liso vascular, ya que la ouabaína, un inhibidor de la Na^+,K^+-ATPasa, inhibe su acción. Se ha sugerido la posibilidad de que el EDHF sea un metabolito lábil de la ruta del ácido araquidónico en el cual parece estar implicada la vía del citocromo P_{450}. Respecto a su papel fisiológico, parece ser un mediador importante en la relajación dependiente de endotelio en arterias mesentéricas y coronarias.

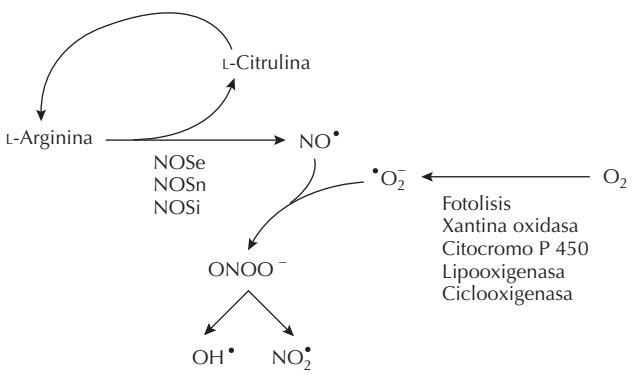


Figura 38.3. Proceso de formación de óxido nítrico (NO) a partir de L-arginina mediante la acción de la óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe), inducible (NOSi) o neural (NOSn). Proceso de oxidación de NO por aniones superóxido $^\bullet(O_2^-)$. $ONOO^-$: peroxinitrito; $OH^\bullet$: radical hidroxilo; $NO_2^\bullet$: dióxido de nitrógeno.

Endotelina

La ET es una proteína de 21 aminoácidos de la que se han encontrado tres tipos diferentes denominados ET-1, ET-2 y ET-3, que sólo se diferencian en algún aminoácido en su secuencia. Las tres tienen actividad biológica, tan sólo se diferencian en su potencia farmacológica, siendo la ET-2 la de mayor acción vasoconstrictora y la ET-3 la de menor. Las células endoteliales vasculares sintetizan ET-1 a partir de la pre-proendotelina, que por acción de una endopeptidasa da lugar a la formación de un péptido de 39 aminoácidos, llamado *big endotelina*. La acción proteolítica de una endopeptidasa denominada "enzima convertidora de endotelina" da lugar finalmente a la ET-1. Esta conversión es necesaria para el desarrollo de su actividad vascular total.

La ET-1, como otros mediadores derivados de endotelio, se produce bajo condiciones basales, así como por estimulación mecánica, química y humoral. El estímulo más potente para la producción de la ET *in vitro* es el ionóforo de calcio A23187, lo que demuestra que un aumento en el calcio intracelular dentro de las células endoteliales es crucial para la producción de ET inducida. La hipoxia es otro estímulo importante para la producción de ET en tejido vascular aislado, así como en sujetos sanos expuestos a la altitud. Las fuerzas de cizallamiento, que son un estímulo conocido para la producción de PGI_2 y NO en las células endoteliales, parecen reducir la liberación de la ET. Por otra parte, existen diversos receptores expresados en las células endoteliales que pueden aumentar la producción de ET. En particular, la trombina, la angiotensina II, la adrenalina, la vasopresina, el TGFβ, los ésteres de forbol y la interleuquina 1 son conocidos estimuladores de la producción de ET-1.

La ET actúa a través de receptores específicos, de los que se han descrito dos tipos, los ET_A y los ET_B. Los ET_A se encuentran en las células del músculo liso y median la

contracción inducida por ET-1 y la proliferación de estas células. Los receptores ET_B se encuentran también en dichas células, pero principalmente en las células endoteliales, y median la liberación de NO y PGI_2 inducida por ET-1 y ET-3, produciendo por tanto relajación vascular, que podría modular su acción vasoconstrictora.

Es importante destacar el hecho de que además de regular los mecanismos a corto plazo como la contracción y la secreción, la ET-1 induce a largo plazo acciones mitogénicas en diversos tipos de células. La ET estimula el crecimiento y la proliferación en una gran variedad de tipos celulares, incluyendo células endoteliales vasculares, musculares lisas, fibroblastos, células gliales y células mesangiales. Esta propiedad sugiere un posible papel de este péptido en los procesos de crecimiento cardiovascular y renal, como el remodelado vascular, la hipertrofia ventricular y las alteraciones glomerulares proliferativas. La estimulación del crecimiento celular se lleva a cabo mediante el incremento de la expresión de varios protooncogenes que se han implicado en la regulación de la transcripción de ADN, incluyendo el c-myc, el c-fos, y el c-jun. La ET-1 puede estimular la proliferación del músculo liso indirectamente facilitando la producción local de otro potente mitógeno, la angiotensina II. Es posible que, además de las consecuencias patológicas de su excesiva producción, como el vasoespasmo o la hipertensión, la ET-1 también podría contribuir a la hemostasis cardiovascular participando en el mantenimiento del tono y de la estructura vascular.

Tromboxano A_2 y otros factores constrictores derivados del endotelio

Además de la ET, el endotelio produce otros agentes constrictores que participan en la vasoconstricción producida por la hipoxia y en la vasoconstricción exagerada asociada a la hipertensión, la dislipemia y la diabetes. La naturaleza de estos factores, que se denominan genéricamente EDCF (factores constrictores derivados del endotelio), no ha sido aún establecida, aunque diversos estudios experimentales han demostrado que la vasoconstricción dependiente de endotelio se bloquea con los inhibidores de la ciclooxigenasa. Por ello se ha sugerido que un metabolito del ácido araquidónico sería el factor mediador de dicho efecto; específicamente, el TXA_2 o un endoperóxido cíclico como la PGH_2, con el que comparte receptor, son los principales candidatos. La síntesis de TXA_2 en el endotelio aumenta por la acción de sustancias como noradrenalina, nicotina e ionóforo A23187, y por acciones mecánicas sobre el mismo endotelio. Asimismo, se ha sugerido que en situaciones de hipoxia la vasoconstricción podría ser consecuencia de un aumento de especies reactivas de oxígeno, que actuarían directamente produciendo constricción del músculo liso vascular o indirectamente a través de la inactivación del NO, lo que produciría una reducción del tono vasodilatador basal.

Especies reactivas de oxígeno

Las especies reactivas de oxígeno son moléculas o fragmentos moleculares que suelen tener electrones desapareados (radicales libres), por lo que tienen una gran capacidad para reaccionar con otras moléculas, y especialmente con otros radicales libres. Por ello se consideran compuestos altamente reactivos, que pueden originar reacciones en cadena. Los principales compuestos de oxígeno reactivos son:

- anión superóxido ($^{\bullet}O_2^-$)
- radical hidroxilo ($^{\bullet}OH$)
- radical perhidroxilo ($^{\bullet}O_2H$)
- radical alcoxilo ($^{\bullet}OR$)
- radical peroxilo ($^{\bullet}OOR$)
- peróxido de hidrógeno (H_2O_2)
- oxígeno molecular singlete ($^1O_2$)

Desde el punto de vista de la función endotelial, las especies reactivas de oxígeno más importantes son los aniones superóxido, porque se combinan con el NO, oxidándolo e inactivándolo, dando lugar a la formación del peroxinitrito ($ONOO^-$). Este otro radical libre es altamente reactivo y participa en la peroxidación lipídica y en la nitración de ciertos aminoácidos, así como en procesos de daño de ácidos nucleicos (Fig. 38.3). Además de la inactivación del NO, las especies reactivas de oxígeno actúan sobre lípidos que forman parte de las membranas celulares, las proteínas constitutivas y los ácidos nucleicos. Las especies de oxígeno se producen constantemente como resultado de procesos biológicos y metabólicos normales; sin embargo, su producción puede llegar a ser exagerada en condiciones de isquemia, daño vascular, arteriosclerosis o en presencia de factores de riesgo cardiovascular. La fuente intracelular principal es la cadena respiratoria mitocondrial, que depende de la disponibilidad de sustratos como NAD, ADP, succinato y oxígeno. Otras fuentes para la producción de aniones superóxido son la ciclooxigenasa, la peroxidasa, y en ciertas condiciones la propia eNOS.

Factores de crecimiento

El endotelio tiene la capacidad de liberar numerosos factores de crecimiento de naturaleza peptídica que promueven la síntesis de proteínas y el crecimiento celular. Entre los factores de crecimiento cabe mencionar, entre otros, los factores de crecimiento fibroblástico (FGFa, FGFb), el TGF-β, el PDGF, el VEGF, y los factores de crecimiento similares a la insulina I y II (IGF-I y IGF-II). Asimismo, el NO y la ET participan en la regulación del crecimiento y la migración de las células musculares lisas, ya que los factores derivados del endotelio con acción relajante tienen, en general, acción antiproliferativa, mientras que los de acción vasoconstrictora presentan actividad proliferativa. El NO es el principal agente antiproliferativo, ya que inhibe no sólo la proliferación de las células del

músculo liso vascular sino también la síntesis de colágeno y de proteínas. Los factores de crecimiento actúan sobre receptores situados en la membrana citoplasmática, activan vías de señalización intracelular y, finalmente, activan protooncogenes.

Moléculas de adhesión

Las células endoteliales tienen la capacidad de interaccionar con los leucocitos circulantes mediante moléculas de adhesión como las selectinas E y P, que participan en los primeros pasos de las interacciones que conducen a la adhesión de los leucocitos al endotelio, y por algunas moléculas pertenecientes a la familia de las inmunoglobulinas ICAM-1, ICAM-2 y VCAM-1, y la molécula de adhesión endotelial plaquetaria PECAM. Dichas moléculas reconocen diferentes tipos de integrinas y otras moléculas que se expresan en la membrana de los leucocitos, facilitando la unión de éstos a las células endoteliales. Además, el endotelio también puede producir sustancias quimiotácticas para los leucocitos, como el factor activador de las plaquetas (PAF), la interleuquina 8 (IL-8) o la proteína quimiotáctica para monocitos (MCP-1). Las moléculas de adhesión y las moléculas quimiotácticas se liberan en respuesta a factores de crecimiento y citoquinas como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF-α), y en condiciones de estrés oxidativo.

FUNCIONES DEL ENDOTELIO

Los factores liberados por las células endoteliales ejercen acciones que participan de forma determinante en la regulación local de las funciones vasculares. Estas acciones son:

Barrera selectiva

Como se ha señalado, el endotelio constituye la interfase entre los compartimientos extra e intravascular; es una barrera con permeabilidad selectiva al tamaño y a la carga eléctrica que regula el flujo de macromoléculas entre la sangre y el espacio extravascular. La permeabilidad del endotelio puede ser modificada en respuesta a diferentes estímulos que provocan la apertura de las uniones intercelulares y cambios en la forma de las células endoteliales.

Regulación de la hemostasia y la coagulación

En condiciones normales, el endotelio manifiesta una importante actividad antitrombógena que permite el mantenimiento de la fluidez sanguínea. Esta función es debida principalmente a las acciones del NO y la PGI_2 que inhiben la adhesión y la agregación plaquetarias mediante aumentos respectivos de la concentración intraplaquetaria de GMPc y AMPc. El endotelio ejerce su acción anticoagulante mediante las acciones de diversos agentes, como la antitrombina III, activada por heparinoides, la trombomodulina y el t-PA que favorece la acción fibrinolítica de la plasmina. Sin embargo, el endotelio también posee actividad proagregante, protrombótica y antifibrinolítica mediada por el factor Von Willebrand, la fibronectina, el factor V y el PAI-1. En condiciones normales predominan las acciones antiagregantes y anticoagulantes, mientras que en pacientes hipertensos, dislipidémicos o diabéticos existe un cierto desequilibrio que conduce a un aumento del riesgo de padecer complicaciones trombóticas.

Regulación de las interacciones de los leucocitos con la pared vascular

El endotelio participa en la respuesta inflamatoria mediante su capacidad de producir no sólo sustancias quimiotácticas para los leucocitos como el factor activador de las plaquetas, la interleuquina 8 o la proteína quimiotáctica para monocitos, sino también por su capacidad de producir diversas moléculas de adhesión como la E-selectina, la ICAM-1, la VCAM-1 y la molécula de adhesión endotelial plaquetaria (PECAM). Las moléculas de adhesión son liberadas en respuesta a diversos factores de crecimiento y citoquinas liberadas por el endotelio, como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral. Estas moléculas median las interacciones de los leucocitos con la pared vascular y están relacionadas con la migración de éstos al espacio extravascular, participando de forma importante en las alteraciones inflamatorias asociadas a la propia pared. El NO es el factor endotelial con mayor capacidad antiadherente para leucocitos y monocitos.

Regulación del tono vasomotor

El mantenimiento del tono vasomotor depende del equilibrio entre las acciones relajantes del músculo liso vascular mediadas por el NO, la PGI_2 y el EDHF, y las acciones constrictoras de la ET-1 y el TXA_2. Los factores relajantes derivados del endotelio, y en especial el NO, también equilibran las acciones constrictoras de agentes con efecto sistémico, como la angiotensina II y las catecolaminas, y del sistema nervioso simpático (SNS). Los aniones superóxido participan en la regulación del tono vasomotor por su capacidad para inactivar el NO, reduciendo la capacidad relajante del endotelio.

Regulación del crecimiento de las células de la pared vascular

Las células endoteliales controlan la capacidad de proliferación del músculo liso, de los fibroblastos y de ellas mismas, mediante la liberación de numerosos factores de crecimiento. Éstos, actuando aisladamente o en combinación, promueven la síntesis de proteínas y el cre-

cimiento celular a través de la interacción con receptores específicos de la membrana citoplasmática y la activación, finalmente, de protooncogenes. Asimismo, el endotelio es capaz de modular el fenotipo del músculo liso vascular, y puede modificar sus características estructurales además de ejercer un control local de su funcionamiento. Entre los factores que potencian el crecimiento están los factores de crecimiento fibroblástico, el PDGF, el VEGF, la ET, el TGFβ, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y citoquinas como las interleuquinas 1, 6 y 8, la MCP-1 y factores estimuladores de colonias de células sanguíneas (CSF). Entre los inhibidores del crecimiento está fundamentalmente el NO. Éste es el principal agente antiproliferativo, ya que inhibe no sólo la proliferación de las células del músculo liso vascular, sino también la migración de las mismas. Además, el NO es capaz de inhibir la síntesis de colágeno y de proteínas y por tanto de la matriz extracelular. Por lo tanto, desempeña un papel clave en el control del crecimiento de las células musculares, ya que contrarresta las acciones proliferativas tanto de los factores derivados del endotelio como de aquellos con acción sistémica, como la angiotensina II. Por ello, en aquellas situaciones en las que se observa una capacidad endotelial relajante reducida, es frecuente encontrar la existencia de crecimiento de la capa muscular media.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

En términos generales, se puede definir la disfunción endotelial como una serie de alteraciones que afectan a alguna o varias de las funciones que ejerce el endotelio. Se manifiesta como una pérdida de la función de barrera selectiva, tendencia a la agregación plaquetaria y a la formación de trombos, tendencia a la adhesión de leucocitos, vasoconstricción y proliferación de las células musculares lisas y fibroblastos (Fig. 38.4). Dada la importancia del NO en la homeostasis vascular, se considera que la disfunción endotelial se caracteriza principalmente por una reducida disponibilidad de este factor, debida a la disminución de su síntesis, liberación o difusión, o al aumento de su degradación. El aumento de estrés oxidativo, y en concreto de aniones superóxido, es una causa frecuente de la disfunción endotelial debido al aumento de la inactivación del NO por estos aniones. Además de la reducida disponibilidad de NO, el aumento de ET-1, TXA2 y otros factores contribuye también al desarrollo de la disfunción endotelial. La disfunción endotelial desempeña un papel importante en el origen y progresión de la arteriosclerosis y participa en el desarrollo de las complicaciones vasculares de la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

Cachofeiro V *et al*. Disfunción endotelial y alteraciones de la hemodinámica. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia* 1998; 10:(19):29-38.

Enggürd EE *et al*. Endothelins. *Blood Vessels* 1990; 27:269.

Etayo JC, Díez J. Estructura y composición de la pared vascular. En: Díez J (ed.). *Enfermedad vascular e hipertensión arterial*. Harcourt Brace, 1997.

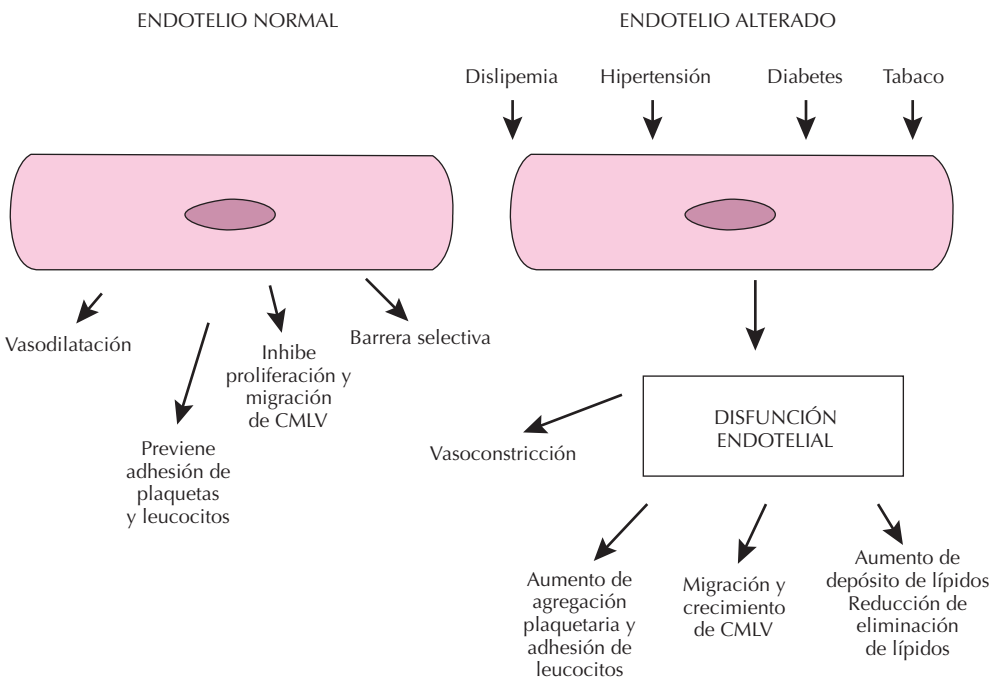


Figura 38.4. Efecto de los diferentes factores de riesgo sobre la función endotelial. CMLV, células del músculo liso vascular.

Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing factor and contracting factor. *FASEB J* 1989; 3:2007.

Gibbons GH. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79:3-8.

Haller H. Endothelial function: general considerations. *Drugs* 1997; 53:1-10.

Jaffe EA. Physiologic functions of normal endothelial cells. En: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ (eds.). *Vascular Medicine. A Textbook of Vascular Biology and Diseases*. Boston, Little, Brown and Company, 1996; 3-46.

Lahera V *et al*. Endotelio vascular: factores y funciones. Disfunción endotelial. *Sociedad Española de Hipertensión* 2001; 13-30.

Lahera V *et al*. Nitric oxide, the kidney and hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10:129.

Lüscher TF, Vanhoutte PM. *The endothelium, modulator of cardiovascular function*. Boca Raton, FL. USA, CRC Press, 1990.

Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:61-74.

Rubanyi GM. Endothelin in cardiovascular homeostasis. En: Laragh, Brenner, (eds.). *Hypertension, Pathophysiology, diagnosis, and Management*. New York, Raven Press, 1995.

Rubanyi GM. Vascular effects of oxygen-derived free radicals. *Free Radical Biol Med* 1988; 4:107.

Capítulo 39

Fisiología del sistema venoso

Juan Tamargo y Rosalía Carrón

- Características generales del sistema venoso
- Diferencias entre los sistemas arterial y venoso
- Inervación venosa
- Distensibilidad venosa
- Pulso venoso
- Presión venosa. efecto de la gravedad
- Retorno venoso
- Bibliografía

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SISTEMA VENOSO

El sistema venoso es el encargado de conducir la sangre desde los capilares hasta la aurícula derecha, gracias al gradiente de presión que existe entre el sistema venoso y la aurícula. Al servicio de esta función se encuentra una amplia red de capilares venosos (vénulas), que anastomosándose entre sí originan venas con un diámetro cada vez mayor que confluyen en dos grandes troncos, las venas cavas. Éstas vierten la sangre directamente en la aurícula derecha del corazón, por lo que el sistema venoso participa en la regulación del volumen minuto cardíaco. En las venas, la presión y la velocidad sanguínea son menores que en el sistema arterial y, a diferencia de éste, las paredes venosas son más delgadas y fácilmente distensibles, por lo que poseen una gran capacidad para almacenar y liberar una importante fracción de sangre hacia la circulación sistémica. Por tanto, la segunda función del sistema venoso es la regulación del volumen sanguíneo. Si a ello añadimos que en muchas situaciones las venas se utilizan como prótesis o injertos para reparar arterias dañadas, y que la prevalencia de la patología venosa está aumentado de forma muy importante, comprenderemos por qué las venas han pasado a ocupar un lugar importante en la homeostasis cardiovascular

DIFERENCIAS ENTRE LOS SISTEMAS ARTERIAL Y VENOSO

El sistema venoso presenta importantes diferencias estructurales con respecto al arterial:

a) Las venas se ramifican más que las arterias, formando con facilidad plexos venosos, muy característicos a nivel cutáneo o pélvico. Esta característica explica por qué se puede suprimir una importante porción del sistema venoso sin modificar su función circulatoria.
b) La presión hidrostática disminuye a lo largo de arteriolas y capilares, pasando de 2 kPa (15 mm Hg) en las vénulas a 0.7-0.8 kPa (5-6 mm Hg) en las grandes venas intratorácicas. Dado que la sangre de las venas cavas acaba en la aurícula derecha, la presión a este nivel representa la **presión venosa central** (0.6 kPa o 4.5 mm Hg). Su valor depende del balance entre el retorno venoso, que lleva la sangre a la aurícula derecha y la función de bomba del ventrículo derecho que expulsa la sangre hacia la circulación pulmonar.
c) Dado que la presión venosa media (0.26 kPa = 2 mm Hg) es muy inferior a la arterial (12-13.3 kPa = 90-100 mm Hg), las venas presentan una pared mucho más fina que la de las arterias de similar calibre. La pared de las vénulas está formada por una capa de células endoteliales, rodeada de muy pocos fibroblastos, lo que permite el paso a su través de líquidos y elementos formes sanguíneos con facilidad. El músculo liso es más escaso en los vasos venosos que en los arteriales, apareciendo en las venas de más de 8-10 μm de diámetro. La capa media muscular es importante en las grandes venas de los miembros inferiores, pero apenas existe en las intracraneales. Este músculo liso es el responsable de la vasomotricidad o tono venoso, que permite la adaptación del sistema venoso al contenido sanguíneo. El músculo liso venoso, en general, carece de actividad miógena espontánea, aunque existen algunos territorios que la presentan (venas cutáneas, vena porta).
d) La íntima de los grandes troncos venosos se pliega formando válvulas que sólo permiten el paso de sangre hacia el corazón porque se abren cuando la sangre circula en este sentido, pero que se cierran e impiden la circulación retrógrada. Las venas del sistema nervioso central, del endomisio muscular, de los huesos y de las porciones superficiales de la piel carecen de válvulas; por el contrario, son muy abundantes en las venas de las extremidades inferiores.
e) Las venas presentan un mayor diámetro que el de la arteria correspondiente, por lo que la velocidad del flujo venoso es más lento que en el sistema arterial; así, en las venas cavas alcanza valores de 7-20 cm/s, mientras que en la aorta es de 25-35 cm/s. Además, las venas son 6-10 veces más distensibles que las arterias, por lo que un mismo incremento de presión sanguínea permite almacenar mayor cantidad de sangre en una vena que en una arteria de diámetro similar. El mayor diámetro, sus delgadas paredes y su gran distensibilidad permiten al sistema venoso y, en particular, a las venas de menos de 1 mm de diámetro, almacenar hasta un 60-65% del volumen de sangre circulante (4-4.5 L); los capilares contienen un 5% de la sangre circulante y el resto se encuentra en el sistema arterial. Es decir, las venas son vasos de capacitancia que actúan como reservorios de sangre, que podría pasar a la circulación general para aumentar el retorno de sangre al corazón o para compensar las pérdidas de sangre producidas por hemorragias o la disminución de la volemia en pacientes con una deshidratación importante.
f) Por último, la sangre venosa posee una mayor viscosidad que la arterial, lo que unido a la lenta velocidad del flujo, a la turbulencia impuesta por las válvulas y a la distensibilidad de las paredes venosas, facilita la estasis sanguínea y la aparición de fenómenos tromboembólicos.

INERVACIÓN VENOSA

Las venas están inervadas por fibras posganglionares simpáticas vasoconstrictoras, aunque reciben una menor

inervación simpática que las arterias homólogas. Existen marcadas diferencias en la densidad de inervación y en la magnitud de la respuesta vasoconstrictora según el territorio estudiado. En general, la estimulación de los receptores α-adrenérgicos produce una marcada constricción de las venas cutáneas, mucosas, renales y esplácnicas, pero mínima en el músculo esquelético. Esta venoconstricción incrementa el retorno venoso y el volumen minuto cardíaco.

Sin embargo, el tono del músculo liso venoso no está determinado exclusivamente por la inervación simpática, sino que, al igual que sucede en las arterias, en su control participan también distintos factores físicos (temperatura corporal), mecánicos, metabólicos y humorales. Las células endoteliales y musculares lisas de la pared venosa se sintetizan y liberan sustancias vasoactivas que pueden modificar el tono venoso produciendo venoconstricción (angiotensina II, neuropéptido Y, neurotensina, vasopresina), venodilatación (péptidos natriuréticos auriculares, péptido intestinal vasoactivo, óxido nítrico) o que se comportan como vasoconstrictores o vasodilatadores en función del territorio venoso o de los receptores sobre los que actúan (bradiquinina, 5-hidroxitriptamina, histamina, eicosanoides, etc.). También se han caracterizado en las células musculares lisas venosas canales iónicos de Ca^{2+} tipo L y de K^+ (voltaje-dependientes y activados por Ca^{2+}) que desempeñan un papel fundamental en la reactividad del tono venoso.

DISTENSIBILIDAD VENOSA

Las venas son estructuras muy flexibles por lo que cuando aumenta la presión sanguínea interna sus paredes se dilatan y, como consecuencia, se incrementa el volumen sanguíneo que contienen. Esta relación presión-volumen (Fig. 39.1), denominada *distensibilidad venosa*, determina las variaciones del volumen sanguíneo contenido en una vena en respuesta a cambios en la presión venosa.

Si la presión aplicada por los tejidos vecinos sobre las venas es superior a la que ejerce la sangre sobre la pared interna del vaso, la vena se colapsa y su luz adopta una forma elíptica. Si ahora aumentamos progresivamente la presión transmural el diámetro venoso aumenta progresivamente, hasta que éste se hace circular. Esta fase de deformación venosa corresponde a la fase plana de la relación presión-volumen y explica por qué las venas pueden actuar como reservorios sanguíneos capaces de almacenar grandes volúmenes de sangre con mínimos cambios de presión. La mayor distensibilidad se observa en las venas cutáneas y esplácnicas, que actúan como importantes reservorios de sangre venosa. A presiones superiores a 5 mmHg, la pendiente de la curva presión-volumen se acentúa, lo que indica que cambios importantes de la presión venosa producen mínimos cambios de volumen. Ello es debido a que en estas condiciones, un aumento de volumen debe acompañarse de un aumento del radio vascular, producido por el estiramiento de las estructuras elásticas de la pared venosa y, en menor grado, por el alargamiento de la vena.

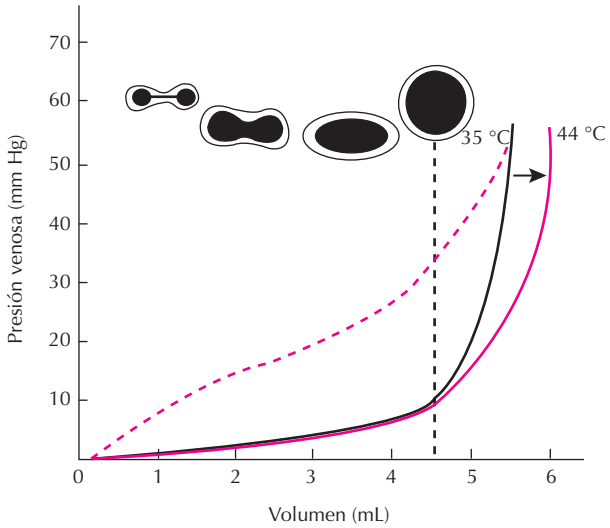


Figura 39.1. Relación presión-volumen en el territorio venoso. Obsérvese cómo la vasodilatación (aumento de la temperatura) desplaza la relación hacia la derecha, mientras que la vasoconstricción (---) lo hace hacia la izquierda.

La contracción del músculo liso venoso producida por las catecolaminas o el frío disminuye la distensibilidad venosa y desplaza la relación presión-volumen hacia arriba y hacia la izquierda, lo que indica que para una misma presión el volumen venoso es menor que cuando el músculo liso está relajado. Sin embargo, si en estas condiciones el volumen sanguíneo venoso aumenta, se produce tal estiramiento del músculo liso que éste ya no es capaz de generar tensión activa y ambas curvas confluyen. La vasodilatación venosa producida por el aumento de la temperatura corporal o por fármacos venodilatadores (nitratos) reduce el tono vascular y aumenta el volumen venoso para un mismo incremento de presión, desplazando la curva presión-volumen hacia la derecha.

PULSO VENOSO

Aunque en las venas el flujo sanguíneo es uniforme, en la pared de las grandes venas cercanas al corazón es posible observar fluctuaciones de la presión y del volumen sanguíneo, que reflejan los cambios de presión de la aurícula y del ventrículo derecho y constituyen el *pulso venoso*. El registro del pulso venoso yugular normal presenta dos ondas positivas, que coinciden con el retraso o incluso con una inversión del flujo venoso, y dos depresiones que indican una aceleración del flujo venoso (Fig. 39.2). Las ondas positivas se corresponden con la regurgitación de sangre hacia las venas cavas durante la sístole auricular (onda *a*) y con la protrusión de la válvula tricúspide cerrada en la aurícula derecha durante la fase de contracción isovolumétrica ventricular (onda *c*). A continuación, el pulso venoso disminuye (onda *x*) porque el desplazamiento de las válvulas auriculoventriculares hacia el ápex del

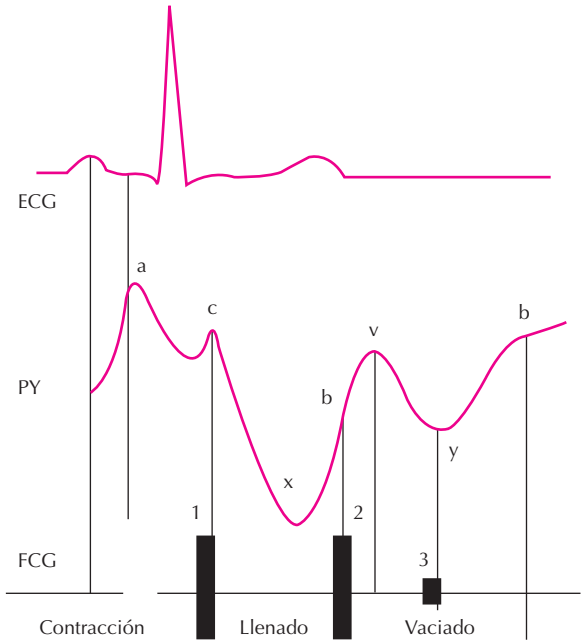


Figura 39.2. Correlación entre el electrocardiograma (ECG), el pulso yugular (PY) y el fonocardiograma (FCG) durante el ciclo cardíaco. Dado que se registra el pulso yugular, la actividad mecánica (contracción, llenado, vaciado) hace referencia al corazón derecho.

corazón durante el periodo de eyección rápida ventricular aumenta la capacidad auricular y aspira sangre hacia el interior de las mismas. Al comienzo de la relajación ventricular las válvulas auriculoventriculares permanecen cerradas, por lo que la presión auricular aumenta y, al abrirse, la sangre fluye hacia el ventrículo, apareciendo una caída transitoria de la presión; estos cambios son responsables de las ondas *v* e *y*, respectivamente.

La Figura 39.2 muestra que la onda *a* precede ligeramente al primer ruido cardíaco, mientras que la onda *c* lo sigue, y la onda *v* alcanza su máximo poco después del segundo ruido cardíaco. Además, las dos ondas negativas se corresponden, respectivamente, con la sístole (x) y la diástole ventricular (y). De ahí la importancia de evaluar el pulso yugular al mismo tiempo que se auscultan con el estetoscopio los ruidos cardíacos o se realiza el electrocardiograma.

PRESIÓN VENOSA. EFECTO DE LA GRAVEDAD

La presión (*P*) que existe en el interior de un vaso es la suma de dos componentes: la presión hidrostática (*Ph*), determinada por la altura de la columna sanguínea, y la presión dinámica (*Pd*), que depende del flujo sanguíneo (P = Ph + Pd). Además, las paredes venosas están sometidas a la presión que sobre ellas ejercen los tejidos que las rodean, en particular, la contracción de la musculatura esquelética. La presión venosa puede medirse directamente introduciendo un catéter en la vena correspondiente y la presión venosa central cateterizando la aurícula derecha.

La presión y el volumen de la sangre venosa varían según el territorio corporal y la postura del individuo. Para comprender mejor los cambios producidos, consideramos que la aurícula derecha es el punto hidrostático indiferente con respecto a la gravedad (la Ph no varía sea cual sea la posición del cuerpo), ya que el corazón bombea hacia las arterias toda la sangre que se acumula en este punto. Al ponerse en pie el individuo, al valor de la Ph se suma a las presiones venosas (0.77 mm Hg por cada centímetro de altura de la columna sanguínea). Es decir, la presión en el interior de las venas disminuirá o aumentará en 0.77 mm Hg, respectivamente, dependiendo de si las venas se encuentran 1 cm por encima o por debajo del corazón (Fig. 39.3).

A nivel supradiafragmático, la presión venosa desciende progresivamente alcanzando valores negativos, es decir, subatmosféricos (–1.3 kPa o –10 mm Hg) en el seno sagital. Sin embargo, el diámetro de las venas intracraneales no se modifica, ya que se encuentran incluidas en la estructura rígida de la duramadre. Esta presión subatmosférica facilita la aspiración de aire si se seccionan los senos de la duramadre (por un traumatismo, neurocirugía) y la aparición de una embolia gaseosa. En la base del cuello la presión venosa es de 0 kPa (0 mm Hg) por lo que las

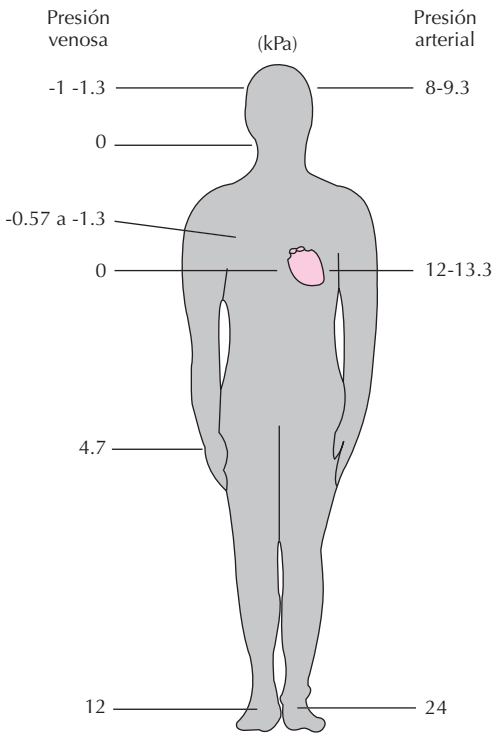


Figura 39.3. Presiones arterial y venosa a distintos niveles del cuerpo en una persona que se encuentra en posición erecta. Obsérvense las diferencias a nivel del corazón, la cabeza y las extremidades superiores.

venas yugulares se encuentran colapsadas. En las extremidades superiores, la presión venosa aumenta progresivamente desde 0.8-1 kPa (6-7.5 mm Hg) en la vena subclavia a nivel de la primera costilla hasta 4.7 kPa (35 mm Hg) a nivel de los dedos de la mano, ya que al alejarnos de la aurícula derecha la Ph aumenta progresivamente. El efecto del aumento de la Ph puede observarse fácilmente sobre las venas superficiales de los brazos. Cuando éstos cuelgan a lo largo del cuerpo, la Ph se suma a la Pd, por lo que las venas están distendidas, pero a medida que el brazo se eleva hasta la altura de la aurícula derecha, las venas se contraen y desaparecen. Al levantar el brazo por encima de la cabeza, aparecen unas estrías en el lugar donde antes aparecían las venas; ello es debido a que en las venas existe una presión subatmosférica y son colapsadas por la presión atmosférica. Durante la respiración, la presión intratorácica oscila entre –0.33 kPa (–2.4 mm Hg) durante la espiración y –0.8 kPa (–6 mm Hg) durante la inspiración. Dado que la presión en la vena cava superior es de –0.6 a –0.8 kPa (–4.5 a -6 mm Hg), las venas intratorácicas y del cuello están abiertas durante la inspiración, lo que facilita el retorno venoso, y colapsadas durante la espiración.

A nivel infradiafragmático, la Ph aumenta progresivamente, alcanzando 12 kPa (90 mm Hg) en las venas del tobillo. Estos altos valores de la Ph producen una marcada distensión venosa, que se ve limitada por el aumento de volumen, que incrementa la rigidez de la pared venosa, y por la contracción muscular, que ejerce una función de bomba ayudada por la disposición de las válvulas venosas.

Cuando el individuo pasa de la posición acostada a la erecta, los vasos sanguíneos situados por debajo del corazón se distienden por la fuerza gravitatoria, lo que no sólo produce una acumulación de sangre venosa (300-800 mL) en las extremidades inferiores, sino que disminuyen el retorno venoso, el volumen minuto y la presión arterial. Estos cambios estimulan los barorreceptores y se produce un aumento del tono simpático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Como consecuencia, se produce una vasoconstricción arteriovenosa, que incrementa la presión arterial y el retorno venoso, y aumentan la contractilidad, la frecuencia y el volumen minuto cardíacos, normalizándose con rapidez la situación hemodinámica. En algunos pacientes, estas respuestas son inadecuadas, y al ponerse en pie se produce una reducción de la presión arterial y del flujo cerebral, que pueden producir visión borrosa, mareos, vértigo e incluso pérdida de conocimiento. Este cuadro, denominado *hipotensión postural* u *ortostática*, puede deberse a que la acumulación de sangre venosa en los miembros inferiores sobrepasa la capacidad de la bomba muscular para revertirla, a lesiones de las vías y centros que regulan los mecanismos neurohumorales compensadores o tener un origen iatrogénico, como consecuencia de la administración de fármacos que alteran los mecanismos hemodinámicos compensadores. Así, los fármacos bloqueantes de los ganglios simpáticos o de los receptores α-adrenérgicos pueden producir hipotensión postural, sobre todo al comienzo del tratamiento. El riesgo de *hipotensión postural* se acentúa en pacientes con varices muy marcadas, al hacer ejercicio y en ambientes cálidos.

RETORNO VENOSO

Tres son los factores que facilitan el retorno venoso hacia el corazón (Fig. 39.4).

La función de bomba cardíaca. Cuando disminuye la presión de la aurícula derecha se produce un incremento del retorno venoso. Esto es lo que sucede en dos momentos del ciclo cardíaco: al comienzo de la fase de eyección rápida ventricular, cuando el plano valvular se desplaza hacia el ápex cardíaco, y durante la fase de llenado rápido ventricular. Ambos momentos corresponden, respectivamente, a los valles *x* e *y* del pulso venoso (Fig. 39.2). Por el contrario, el retorno venoso disminuye al final de la fase de llenado auricular, justo antes de la apertura de la válvula tricúspide, y durante la fase de contracción auricular.

Los movimientos respiratorios (bomba respiratoria). Durante la inspiración, aumenta el volumen del tórax y la presión intratorácica disminuye hasta –0.8 kPa (–6 mm Hg), lo que mantiene las venas intratorácicas (cavas) abiertas y ejerce un efecto de succión que acelera la entrada de sangre en el tórax hacia la aurícula derecha. Asimismo, el descenso del diafragma durante la inspiración aumenta la presión intraabdominal, lo que también facilita el flujo venoso hacia la aurícula derecha. Este aumento del retorno venoso aumenta la presión telediastólica del ventrículo derecho, lo que siguiendo la ley de Starling aumenta su volumen latido. Al mismo tiempo, la expansión de los pulmones aumenta la capacidad de los vasos pulmonares,

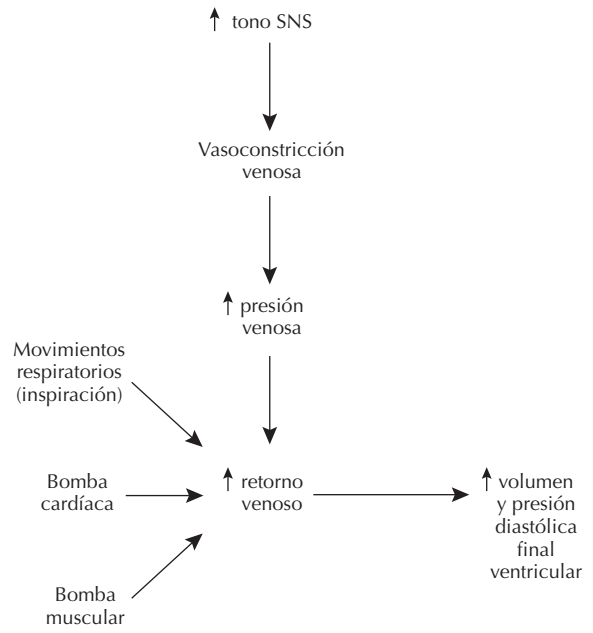


Figura 39.4. Factores que determinan el retorno venoso.

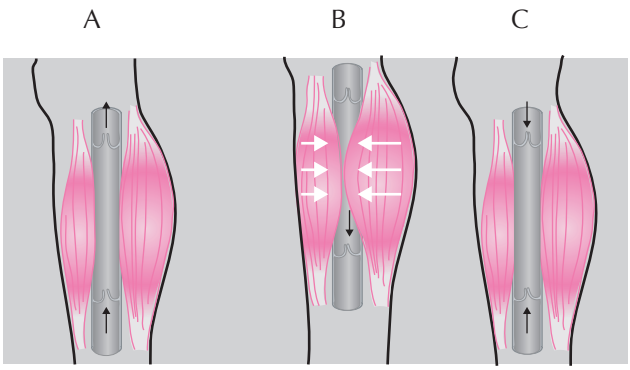


Figura 39.5. Papel de la bomba muscular sobre el retorno venoso desde las extremidades inferiores. *A*) En bipedestación y en reposo las válvulas venosas están abiertas y la sangre fluye hacia el corazón. *B*) La contracción muscular comprime las venas, facilita la apertura de la válvula que se encuentra por encima y el cierre de la que se encuentra por debajo y, por tanto, el retorno de sangre hacia el corazón. *C*) Tras la relajación muscular, la válvula que se encontraba por encima de la zona comprimida se cierra, la inferior se abre y el segmento venoso se llena nuevamente de sangre.

por lo que el retorno venoso al ventrículo izquierdo y el volumen latido de éste disminuyen. Durante la espiración, estos cambios se invierten, disminuyendo el retorno venoso y el volumen latido del ventrículo derecho, a la vez que aumenta el volumen latido del ventrículo izquierdo. También disminuye el retorno venoso cuando aumenta la presión intratorácica (tos, defecación, maniobra de Valsalva).

La contracción muscular (bomba muscular). Las venas superficiales de los miembros inferiores drenan en troncos venosos profundos que poseen válvulas que impiden la circulación en sentido retrógrado (Fig. 39.5). Ello explica por qué la contracción muscular facilita el retorno venoso hacia el corazón y disminuye la presión venosa. Durante la relajación muscular cesa la presión ejercida sobre las venas profundas, que ahora están vacías y listas para ser rellenadas desde el sistema venoso superficial.

Cuando una persona permanece de pie durante largos períodos de tiempo, la bomba muscular no trabaja y la Ph en las venas superficiales del tobillo aumenta hasta 12 kPa (90 mm Hg). Ello incrementa la presión capilar y facilita la extravasación de hasta un 10% del volumen sanguíneo hacia el espacio intersticial, lo que facilita la aparición de edemas de las extremidades inferiores. Si ahora el individuo comienza a caminar o a correr, la presión ejercida durante la contracción muscular colapsa las venas profundas y, debido a la disposición de las válvulas, facilita la circulación de la sangre hacia la aurícula derecha, reduciendo rápidamente la Ph en las extremidades inferiores hasta 2.7-4 kPa (20-30 mm Hg) (Fig. 39.6). A su vez, esta reducción de la Ph aumenta el retorno venoso, el volumen minuto cardíaco y el flujo sanguíneo hacia los músculos que trabajan, y disminuye la difusión de líquidos desde el capilar hacia el espacio intersticial y previene la aparición de edemas.

Trastornos asociados al sistema venoso: varices venosas

Las venas están anatómicamente dotadas de los elementos necesarios para realizar correctamente su función de conducir la sangre desde los capilares al corazón: unas paredes distensibles, capaces de acoger en el interior el aumento del volumen sanguíneo, y un sistema valvular que impide que la sangre circule en sentido retrógrado.

La presencia de dilatación, alargamiento y tortuosidad del sistema venoso recibe el nombre de *varices*. Éstas se localizan con preferencia en las extremidades inferiores, en el plexo venoso anorrectal (hemorroides) y en el esófago de los pacientes con hipertensión portal (varices esofágicas). Muchas veces las varices son debidas a defectos de la pared venosa o de la estructura y función de sus válvulas. En otras ocasiones, las venas varicosas son consecuencia de procesos que dificultan el retorno sanguíneo o que aumentan la presión venosa de forma crónica. Este es el caso de las varices que aparecen en las extremidades inferiores en personas cuya profesión exige que permanezcan mucho tiempo en pie (camareros, vigilantes, peluqueros), en obesos, en pacientes con hipertensión portal o durante el embarazo. En estas circunstancias, el acúmulo de sangre en las extremidades inferiores produce un aumento del diámetro venoso, que llega a impedir que las válvulas hagan contacto, por lo que la bomba muscular pierde su eficacia y permite el flujo venoso retrógrado, lo que, a su vez, produce una mayor distensión del vaso, un aumento de la presión venosa y una mayor difusión de líquidos hacia el espacio intersticial. Estos cambios son los responsables de los síntomas de insuficiencia venosa (pesadez y dolor, edema, prurito, parestesias, calambres) que presentan estos pacientes en las extremidades inferiores.

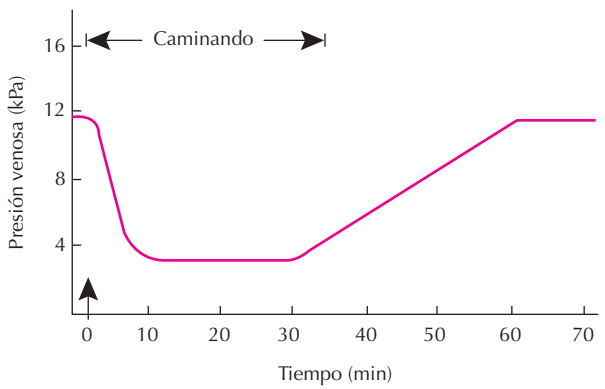


Figura 39.6. Cambios en la presión venosa del tobillo producidos durante la marcha. Cuando el sujeto que estaba sentado se incorpora, la presión venosa alcanza los 12 kPa. Cuando empieza a caminar, la presión venosa disminuye con cada paso hasta alcanzar los 3.3 kPa. Cuando cesa de caminar, la presión venosa aumenta lentamente al rellenarse las venas de las extremidades inferiores. Modificado de Pollack y Wood. *J Appl Physiol* 1949.

Los síntomas de la dilatación venosa pueden mejorarse elevando las piernas, especialmente durante el descanso nocturno, realizando ejercicio físico controlado (caminar, correr, masajes) y utilizando medias elásticas (medias, calcetines) que comprimen las piernas y contrarrestan el aumento de la Ph, y evitan el edema y sus complicaciones. El tratamiento farmacológico consiste en la administración de flebotónicos, fármacos que aumentan el tono venoso y reducen la permeabilidad capilar y el edema.

BIBLIOGRAFÍA

Burnand KG, O'donnell TF, Thomas ML, Browse NL. The relative importance of incompetent comunicating veins in the production of varicose veins and venous ulcers. *Surgery* 1977; 82:9-14.

Monos E, Berczi V, Nadasy G. Local control of veins: Biomechanical, metabolic, and humoral aspects. *Physiol Rev* 1995; 75:611-666.

Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev* 1983; 63:1281-1342.

Tabrizchi R, Pang CCY. Effects of drugs on body venous tone, as reflected by mean circulatory filling pressure. *Cardiovasc Res* 1992; 26:443-448.

Capítulo 40

Circulación capilar

Juan Tamargo y Eva Delpón

- Circulación capilar
- Sistema linfático
- Bibliografía

La función del aparato cardiovascular es transportar el O_2 y los nutrientes a las células, a la vez que elimina los metabolitos celulares y el CO_2 que éstas producen. Este proceso de transporte se realiza a nivel de los capilares, los vasos de menor calibre, que están formados por una monocapa de células endoteliales. En este capítulo analizaremos los procesos de transporte que tienen lugar entre la sangre circulante y el líquido intersticial, así como los mecanismos que lo regulan en condiciones fisiopatológicas.

CIRCULACIÓN CAPILAR

Los capilares constituyen el elemento del sistema circulatorio en el que tienen lugar los intercambios de sustancias entre la sangre circulante y el líquido intersticial que rodea las células. Como muestra la Figura 40.1, las arteriolas, cuyo diámetro varía entre 20 y 100 μm, se subdividen en *metaarteriolas* (10-20 μm de diámetro), que presentan una capa muscular discontinua que desaparece en su extremo distal. Las metaarteriolas pueden hacer contacto directo a través de los *canales preferenciales* con las vénulas poscapilares, o bien dar lugar a los *capilares verdaderos*. La relación entre metaarteriolas y capilares es muy variable, observándose que en los tejidos con baja actividad metabólica (cartílago, tejido celular subcutáneo) la relación es de 1:2-3, mientras que en los tejidos metabólicamente activos (músculo esquelético y cardíaco) puede ser de 1:10-100. Los capilares presentan un diámetro de 5-10 μm, por lo que los eritrocitos y otros elementos formes de la sangre ocupan toda la sección o incluso tienen que deformarse para atravesarlos.

Los capilares están formados por una monocapa de células endoteliales, pero carecen de capa muscular en su pared, por lo que su diámetro interno no cambia de forma apreciable. Sin embargo, en su punto de origen presentan un anillo de músculo liso denominado *esfínter precapilar*, que regula el paso de la sangre hacia el capilar. Aunque su diámetro es muy pequeño y presentan una elevada resistencia, la disposición en paralelo de miles de capilares por mm^3 de tejido reduce la resistencia total; de hecho, en el cerebro y en el músculo esquelético, los capilares sólo son responsables de un 1% de las resistencias vasculares totales. Los capilares acaban drenando en vénulas de 5-10 μm de diámetro, que carecen de musculatura lisa y son muy permeables, permitiendo el paso a su través de líquidos y moléculas de bajo peso molecular y, finalmente, en vénulas musculares. En los tejidos en reposo, la mayor parte de los capilares están colapsados y el flujo pasa directamente de las arteriolas a las vénulas, mientras que en los tejidos activos la vasodilatación de las metaarteriolas y del esfínter precapilar aumenta el flujo capilar.

En algunos tejidos, las arteriolas se unen directamente a las vénulas musculares a través de *anastomosis arteriovenosas*, lo que evita el flujo de sangre a través de los capilares; por ello, el flujo a través de estas anastomosis se denomina no nutricional, para diferenciarlo del flujo nutricional, que tiene lugar a través de los capilares y que permite el intercambio de gases y solutos entre la sangre y los tejidos. Las anastomosis arteriovenosas presentan una capa muscular y son muy frecuentes en la circulación cutánea (dedos, lóbulos de las orejas), donde participan en los fenómenos de termorregulación.

Características de la circulación capilar

Los capilares presentan una longitud de 750-1000 μm y un diámetro interno de 4-10 μm, por lo que el área de la sección capilar es de 30-50 μm^2. Si tenemos presente que

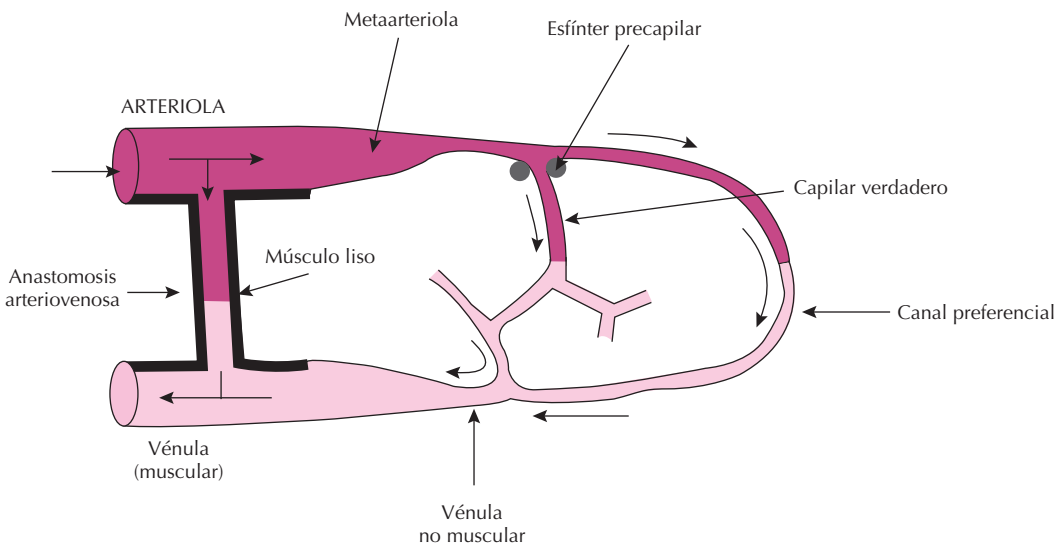


Figura 40.1. Estructura de la circulación capilar. Las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo. Obsérvese la disposición de la musculatura lisa, responsable de la vasomotricidad capilar.

en un individuo de 70 kg el número total de capilares funcionantes en reposo es de 10^{10}, es posible calcular que la red capilar contiene unos 0.3 L de sangre (6% de la volemia total) y que la superficie capilar es de unos 600-1000 m^2. Sin embargo, durante el ejercicio físico intenso el número de capilares abiertos aumenta marcadamente y, en estas circunstancias, la red capilar puede alcanzar 1000-2000 m^2 y contener hasta 2 L de sangre. La alta densidad de capilares (1.5×10^9/kg = 0.5 m^2 /100 g de tejido) asegura que la distancia entre capilares y células sea de tan sólo 5-50 μm, lo que unido a la lenta velocidad de la sangre a través de los capilares (0.2–0.5 mm/s) aumenta el tiempo que ésta permanece en contacto con la superficie capilar (1-3.5 s) y facilita el intercambio de agua y solutos a su través.

El ejercicio físico regular aumenta la densidad de capilares en el músculo esquelético. Por el contrario, la hipertensión arterial, la hipertrofia cardíaca o la diabetes disminuyen la densidad capilar y el intercambio de gases (O_2 y CO_2) y nutrientes entre los espacios vascular e intersticial. Este intercambio también disminuye cuando aumenta la distancia entre capilares y células.

Tipos de capilares

Los capilares están formados por una monocapa de células endoteliales rodeada de una membrana basal, constituida por colágeno no fibrilar, que permite el paso de agua, pero no el de moléculas de diámetro superior a 10 μm^2. Estas características son ideales para facilitar el intercambio de gases, líquidos y moléculas liposolubles entre el compartimiento sanguíneo y el líquido intersticial Sin embargo, existen marcadas diferencias en la permeabilidad de la membrana endotelial de los capilares del organismo, según que presenten una membrana continua, fenestrada o discontinua. Los capilares *continuos* son los más frecuentes, apareciendo en la musculatura lisa y esquelética, piel, tejido graso y conectivo, y en la circulación pulmonar. Las células endoteliales de estos capilares se encuentran unidas lateralmente por uniones estrechas incompletas que permiten la existencia de poros intercelulares de 6-7 nm de diámetro, a través de los cuales pueden pasar el agua y las moléculas de bajo peso molecular, pero no las proteínas (Fig. 40.2). Una excepción son los capilares continuos cerebrales y retinianos, en los que las células endoteliales están tan firmemente adosadas entre sí por múltiples uniones estrechas, que sólo permiten el paso de moléculas pequeñas (O_2, CO_2 y agua) a través de las células endoteliales.

Los capilares *fenestrados* presentan poros de 20-80 nm de diámetro a través de la célula endotelial, que se encuentran ocluidos de forma más o menos completa por un diafragma (Fig. 40.2). Estos capilares permiten un mejor paso de líquidos y solutos que los continuos y predominan en tejidos en los que tiene lugar la absorción de nutrientes (mucosa intestinal) o la filtración de plasma (glomérulo renal) y en las glándulas endocrinas, que liberan hormonas a la sangre circulante. Los capilares *discontinuos* presentan pocas uniones estrechas, amplios espacios intercelulares y su pared capilar está interrumpida por grandes espacios intercelulares de 0.6-3 μm de diámetro, a través de los que puede pasar el contenido sanguíneo, incluidas las proteínas y los elementos formes. Estos capilares aparecen en los sinusoides hepáticos, bazo, tejidos linfoides y médula ósea. Evidentemente, en cada tejido el intercambio de sustancias entre la sangre y el líquido intersticial dependerá del tipo de capilar que predomine.

Control de la circulación capilar

El flujo sanguíneo a través de los capilares no es continuo, sino intermitente. El objetivo de estos cambios en el diámetro de la luz capilar es adecuar el aporte sanguíneo a las necesidades tisulares y regular las presiones capilares que determinan el intercambio de sustancias entre los compartimientos vascular e intersticial. El flujo capilar está regulado por: a) cambios en el tono (*vasomotricidad*) del músculo liso de las metaarteriolas y de los esfínteres precapilares que dan lugar al lecho capilar, de tal forma que su contracción reduce el número de capilares funcio-

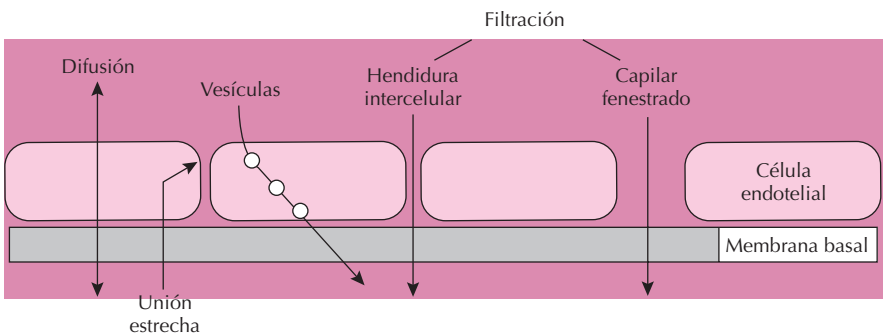


Figura 40.2. Representación esquemática de un capilar continuo y otro fenestrado, en la que se muestran los procesos de difusión y de filtración capilar.

nantes y aumenta el flujo no nutricional directo entre las arteriolas y las vénulas; b) las necesidades tisulares de O_2, de tal forma que cuando éstas aumentan el número de capilares abiertos y el flujo capilar también aumentan. Así, en el músculo esquelético en reposo tan sólo un 20-30% de los capilares son funcionantes, mientras que durante un ejercicio físico intenso se produce una vasodilatación de las arteriolas, metaarteriolas y esfínteres precapilares, con lo que prácticamente el 100% de los capilares están abiertos. Igualmente, los capilares del aparato gastrointestinal se abren cuando reciben los productos de la digestión, mientras que la mayoría permanecen cerrados entre las comidas.

Pero, además de este control local, la musculatura lisa de las arteriolas, metaarteriolas, anastomosis arteriovenosas y vénulas musculares está bajo control nervioso. La estimulación de las fibras posganglionares simpáticas libera noradrenalina, que estimula los receptores α-adrenérgicos, produciendo una vasoconstricción arteriolar y una reducción del flujo capilar. En algunos tejidos existen fibras parasimpáticas vasodilatadoras, cuyo papel no es bien conocido. Además, el endotelio capilar sintetiza diversos mediadores que controlan el estado contráctil de las arteriolas y metaarteriolas. Así, el endotelio sintetiza óxido nítrico y prostaglandina I_2 o prostaciclina, que exhiben propiedades vasodilatadoras y, por otro lado, sintetiza endotelina y angiotensina II, dos potentes vasoconstrictores endógenos. Diversos estímulos vasoactivos (bradiquinina, acetilcolina, nucleótidos de adenina y las fuerzas de cizallamiento ejercidas por el flujo sanguíneo sobre la pared endotelial) estimulan la liberación de óxido nítrico y producen vasodilatación capilar.

Líquido y espacio intersticial

En un adulto de 70 kg el espacio líquido intersticial que rodea las células representa unos 12 L, es decir, el 16% del peso corporal. Este espacio intersticial está formado por haces de colágeno, que confieren la fuerza tensional, y filamentos de proteoglucanos de alto peso molecular (> 1000 kD), que contienen un 95% de ácido hialurónico y un 5% de proteínas en su molécula y que se entrecruzan dejando espacios de 20-40 nm. El líquido intersticial es un ultrafiltrado del plasma formado en el extremo arterial del capilar, por lo que su composición (a excepción de las proteínas que no atraviesan la pared capilar), es muy similar a la del plasma. Sin embargo, al unirse a los proteoglucanos, el líquido intersticial adopta las características de un gel (*gel tisular*). Esto es una ventaja, ya que permite la rápida difusión de sustancias a su través y facilita el libre intercambio de agua, electrólitos, O_2, CO_2, nutrientes o productos del metabolismo celular entre capilares y células; por otro lado, la estructura de gel impide que el líquido intersticial se acumule rápidamente en las extremidades inferiores en respuesta a cambios posturales del individuo. También existen mínimas cantidades de líquido intersticial (1%) no unido a glucosaminoglucanos, que pueden difundir libremente a este nivel; es el denominado *líquido libre*, que se intercambia continuamente con el líquido del gel. El aumento de líquido libre intersticial es responsable de la aparición de edemas.

Intercambios capilares

El intercambio de agua y de solutos entre el plasma y el líquido intersticial a través de las células endoteliales capilares se realiza a través de tres mecanismos de transporte (Fig. 40.2).

Difusión. Es el principal mecanismo de transporte de gases, sustratos y productos de desecho a través de la pared capilar. La velocidad de difusión a través de la membrana endotelial depende del área disponible, del gradiente de concentración (en el caso de los gases, de la diferencia de presión parcial) y del coeficiente de difusión, que viene determinado por el tamaño y liposolubilidad de la molécula. En el caso de las moléculas liposolubles, cuanto menor sea su peso molecular y mayor la diferencia de concentración entre los espacios vascular e intersticial, tanto más rápidamente difunden a través del endotelio capilar, desde el compartimiento donde se encuentran más concentradas hasta que se equilibra la concentración a ambos lados de la membrana. Las moléculas pequeñas y no ionizadas (agua) son las que difunden con mayor rapidez, mientras que las moléculas ionizadas difunden muy lentamente y utilizan la filtración para atravesar las células endoteliales.

El O_2 y el CO_2 difunden libremente a través de la membrana capilar de todo el organismo. Debido a que el O_2 está más concentrado en la sangre, pasará rápidamente al espacio intersticial, mientras que el CO_2 y los productos de desecho celular, que alcanzan concentraciones más altas en los tejidos, pasarán rápidamente desde éstos hacia la sangre. Aunque los poros y las uniones intercelulares no representan más de un 0.1% de la superficie capilar, la velocidad de difusión de las moléculas de agua del plasma a su través es tan rápida (60 L/min) que se intercambian 40-80 veces con las del líquido intersticial, mientras la sangre fluye a través del capilar. Por tanto, la filtración es el mecanismo que controla el volumen de los líquidos plasmático e intersticial.

Filtración. Implica el transporte de líquidos y solutos a través de los poros acuosos (6-7 mm de diámetro) existentes entre las células endoteliales. El agua difunde fácilmente a través de la propia célula endotelial o de estos poros, y las sustancias hidrosolubles (iones, aminoácidos, glucosa, urea) de menos de 12 kD de peso molecular (radio < 3-6 nm) a través de los poros.

En el caso de las sustancias hidrosolubles, tanto la velocidad como el tipo de sustancias que atraviesan el capilar dependerá del diámetro de la molécula, del tamaño y número de poros por unidad de superficie, del tipo de capilar que predomina en un tejido determinado y del gradiente de concentración entre el espacio vascular y el intersticial. El endotelio de los capilares discontinuos de

los sinusoides hepáticos es tan permeable que permite el paso de casi todas las sustancias disueltas en el plasma, incluidas las proteínas, mientras que los capilares fenestrados del glomérulo renal, aunque presentan una gran permeabilidad al agua y a los electrólitos, son casi impermeables a las proteínas plasmáticas. Por el contrario, el endotelio de los capilares del sistema nervioso central carece de poros y presenta múltiples uniones estrechas que impiden el transporte de solutos a través de las uniones intercelulares; en estas condiciones, las sustancias hidrosolubles sólo pueden difundir a través de la propia célula endotelial, lo que dificulta su acumulación en el sistema nervioso central.

Las moléculas de mayor tamaño pueden atravesar la célula endotelial sólo a través de los poros de mayor diámetro (20-80 nm), mientras que las proteínas plasmáticas no son capaces de atravesar la pared capilar. Así, si consideramos que la permeabilidad relativa de los poros capilares para el agua es de 1 y para la glucosa de 0.6, para la albúmina es de 0.0001.

Pinocitosis. Las moléculas de gran tamaño que no pueden pasar a través de los espacios intercelulares o de los poros pueden ser captadas por endocitosis, transportadas a través de la célula endotelial en forma de *vesículas pinocitóticas* de 60-70 nm de diámetro y liberadas en el otro extremo de la célula endotelial por un proceso de exocitosis; sin embargo, la importancia de este mecanismo de transporte es escasa.

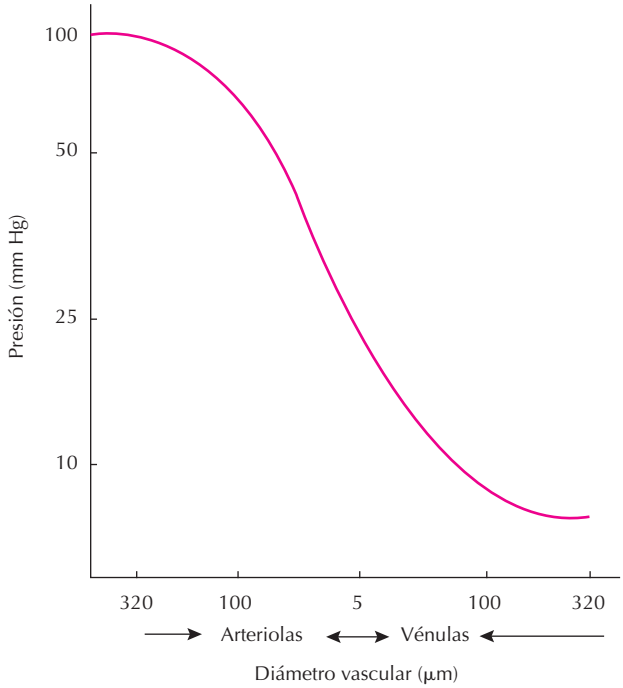


Figura 40.3. Presiones sanguíneas a lo largo del árbol circulatorio. Obsérvese cómo la presión disminuye a través de las arteriolas, capilares (5 μm de diámetro) y vénulas. El eje de ordenadas es semilogarítmico, con el fin de poder ver mejor las diferencias de presión existentes entre capilares y vénulas.

Factores que regulan los intercambios capilares

En 1896, Ernest Starling propuso que la dirección y magnitud del intercambio de materiales a través de la membrana capilar estaba determinada por: a) la presión hidrostática en el capilar y en el líquido intersticial, b) la presión coloidosmótica de las proteínas del plasma y del líquido intersticial, y c) la permeabilidad de la membrana capilar.

La presión hidrostática capilar (Pc) es la fuerza que facilita la salida de líquidos a través de la célula endotelial, desde el capilar hacia el espacio intersticial. En condiciones fisiológicas, la presión hidrostática disminuye a lo largo del árbol vascular (Fig. 40.3), pasando de 13.3 kPa (100 mm Hg) en las arteriolas a 4-5.3 kPa (30-40 mm Hg) en las arteriolas precapilares de menos de 25 μm de diámetro. El valor de la Pc es de 3.3 kPa (25 mm Hg), un valor intermedio entre la presión hidrostática de los extremos arterial (4-5.3 kPa = 30-40 mm Hg) y venoso (1.3-2 kPa = 10-15 mm Hg) de los capilares. Sin embargo, el valor de la Pc varía ampliamente según el capilar estudiado, oscilando entre 1.3 kPa (10 mm Hg) en los capilares pulmonares o hepáticos y 6.6 kPa (50 mm Hg) en los capilares del glomérulo renal.

La Pc está determinada por los cambios en las resistencias precapilares y poscapilares. La vasoconstricción arteriolar disminuye la Pc y facilita el paso de líquidos desde el espacio intersticial al capilar, mientras que la vasodilatación arteriolar o la vasoconstricción venosa aumentan la Pc y facilitan el paso de líquidos desde el capilar al espacio intersticial. Dado que las resistencias precapilares son unas 4 veces mayores que las poscapilares, pequeños aumentos de la presión venosa tendrán un marcado efecto sobre la Pc.

La presión hidrostática del líquido intersticial (PIT) está determinada por el volumen de agua en el espacio intersticial y la distensibilidad tisular. La PIT presenta, en general, valores subatmosféricos o negativos (entre -0.26 y –1.3 kPa; -2 y -10 mm Hg), lo que facilita la salida de líquidos desde los capilares; cuando presenta valores positivos, facilita el paso de líquidos hacia el capilar.

La presión coloidosmótica del plasma (πP) facilita la entrada de líquidos desde el espacio intersticial a los capilares. La πP es debida a la presencia de sustancias no difusibles en el plasma, en particular a las proteínas, que alcanzan una concentración de 7.3 g/dL repartidas de la siguiente forma: albúmina 4.5 g/dL, globulinas 2.5 g/dL y fibrinógeno 0.3 g/dL. Dado que las proteínas difunden con dificultad a través de la membrana capilar y están cargadas negativamente, atraen hacia el interior capilar líquidos e iones cargados positivamente, en particular iones Na^+ (efecto Gibbs-Donnan). Por tanto, el valor de la πP es superior al que se esperaría si estuviera determinado sólo por las proteínas plasmáticas, de tal forma que si su valor promedio es de 3.7 kPa (28 mm Hg), 2.5 kPa (19 mm Hg) corresponden a las proteínas y 1.2 kPa (9 mm Hg) a los

iones Na^+. La πP presenta valores estables en todos los capilares del organismo.

La presión coloidosmótica del líquido intersticial (πIT) alcanza un valor promedio de 0.6 kPa (4.5 mm Hg) y facilita la salida de líquidos desde el capilar al espacio intersticial. En el líquido intersticial que rodea los capilares continuos la concentración de proteínas es baja (2-4%), en el que rodea los capilares discontinuos la concentración se acerca a la plasmática (6% en los sinusoides hepáticos) y alrededor de los fenestrados se alcanza una concentración intermedia. Por tanto, existirán marcadas variaciones en los valores de la πIT dependiendo del tipo de capilar que predomine en un tejido determinado.

Intercambios capilares

El movimiento de líquidos a través de las células endoteliales capilares es proporcional a la diferencia existente entre las presiones hidrostáticas y osmóticas a ambos lados de la membrana capilar, de tal forma que el volumen neto de líquido que se mueve a través de la pared capilar en la unidad de tiempo (Jv) es:

$$Jv = LpA[(Pc - PIT) - \sigma(\pi P - \pi IT)]$$

donde LpA es el coeficiente de filtración capilar, determinado por la permeabilidad (Lp) y el área de intercambio (A) de la pared capilar. La Lp alcanza sus valores máximos en los capilares fenestrados y mínimos en el sistema nervioso central. El coeficiente de reflexión de las proteínas plasmáticas (σ) expresa la dificultad relativa de una sustancia para atravesar la membrana capilar y su valor oscila entre 1, cuando las moléculas no pueden atravesar la membrana (los valores de σ para las proteínas plasmáticas son > 0.9 en la mayoría de los capilares), y 0 cuando la cruzan fácilmente (agua). En condiciones fisiológicas el valor de σ es constante, pero cuando disminuye (p. ej., quemaduras, procesos inflamatorios) la permeabilidad capilar aumenta y se produce una rápida salida de líquidos y proteínas plasmáticas hacia el espacio intersticial.

Pasamos ahora a analizar los intercambios de líquidos a nivel capilar. Dadas las importantes diferencias existentes en la Pc entre los distintos tejidos del organismo, en la Figura 40.4 representamos un capilar indeterminado. En el extremo arterial capilar la Pc es de 3.3 kPa (25 mm Hg) y la PIT alcanza –0.6 kPa (–4.5 mm Hg), por lo que el gradiente neto de presión hidrostática que facilita la salida de líquidos desde el capilar es de 3.9 kPa (29.5 mm Hg). Por otro lado, el valor de la πP es de 3.7 kPa (28 mm Hg) y el de la πIT de 0.8 kPa (6 mm Hg), de tal forma que existe un gradiente neto de presión osmótica de 2.75 kPa (22 mm Hg), que impide la salida de líquido fuera del capilar. Según estas cifras:

$$Jv = [3.3 – (–0.6)] – 0.95[(3.7 – 0.8)] = 3.9 – 2.75 = 1.15 \text{ kPa}$$

$$Jv = [(25 – (–4.5)] – 0.95[(28–6)] = 29.5 – 20.9 = 8.6 \text{ mm Hg}$$

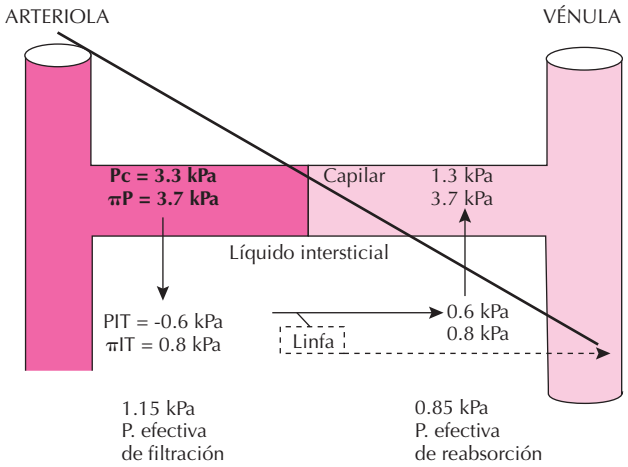


Figura 40.4. Intercambio de líquidos a nivel capilar. La línea gruesa continua representa la caída de la presión hidrostática entre arteriolas y vénulas.

Así pues, en el extremo arteriolar del capilar las diferencias entre las presiones hidrostáticas y coloidosmóticas favorecen la salida de líquido desde el capilar al espacio intersticial (filtración).

Por el contrario, en el extremo venoso, la Pc disminuye hasta 1.3 kPa (10 mm Hg), mientras que los valores de PIT, πP y πIT son similares a los del extremo arterial. Por tanto:

$$Jv = [(1.3 – 0.6) – 0.95(3.7 – 0.8)] = 1.9 – 2.75 = –0.85 \text{ kPa}$$

$$Jv = [(10 – 4.5) – 0.95(28-6)] = 14.5 – 20.9 = –6.4 \text{ mm Hg},$$

Por tanto, en el extremo venoso del capilar la πP supera a la Pc, lo que favorece la reabsorción de líquido hacia el interior del capilar. Es decir, el líquido sale de los capilares en el extremo arteriolar y vuelve a los mismos en el extremo venular.

No obstante, en algunos tejidos las fuerzas de Starling no siguen la distribución que acabamos de describir. Este es el caso de capilares glomerulares renales, en los que la Pc es alta y facilita la filtración de grandes volúmenes de líquido a lo largo de toda su longitud; por el contrario, en los capilares de la mucosa intestinal, los líquidos se reabsorben a todo lo largo del capilar.

El hecho de que la presión efectiva de reabsorción sea inferior a la presión efectiva de filtración, implica que tan sólo el 90% del líquido que difunde desde los capilares se reabsorbe; el 10% restante permanece en el tejido intersticial y debe ser eliminado por el sistema linfático. Teniendo en cuenta que la velocidad de filtración en todos los capilares del organismo es de 14 mL/min (20 L/día) y que la velocidad de reabsorción es de 18 L/día, unos 2 L de líquido intersticial deben ser drenados diariamente hacia la circulación sanguínea a través del sistema linfático.

Alteraciones de los intercambios capilares

Cuando se altera el equilibrio entre las presiones hidrostáticas y coloidosmóticas puede aparecer una acumulación anormal de líquido en el espacio intersticial, es decir, un **edema**. Ello puede suceder como consecuencia de (Fig. 40.5):

— *Un aumento de la Pc*, producido por un aumento de las presiones arterial o venosa, que incrementa la filtración y disminuye la reabsorción. La Pc aumenta en enfermos con insuficiencia cardíaca o trombosis venosa, durante el embarazo por compresión mecánica venosa y cuando lo hace la volemia; éste es el caso de los edemas que aparecen en pacientes con insuficiencia renal, en los que disminuye la eliminación de agua y electrólitos por el riñón.

En condiciones normales, la Pc y la PIT en los capilares pulmones alcanzan, respectivamente, 1.06 y 2 kPa (8 y 15 mm Hg), mientras que el valor de la πP es de 3.3 kPa (25 mm Hg), lo que favorece la reabsorción de líquidos y previene la aparición de edema pulmonar. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda o estenosis de la válvula mitral, la Pc pulmonar supera la πP, facilitando la aparición de un edema pulmonar, que deteriora marcadamente el intercambio gaseoso. La insuficiencia cardíaca derecha produce hipertensión venosa sistémica, que cursa con edemas en las extremidades inferiores y una acumulación excesiva de líquidos en la cavidad peritoneal (ascitis).

La inmovilización de los miembros disminuye el retorno venoso y aumenta la Pc, facilitando también la aparición de edemas. Igual sucede en determinadas profesiones en las que el individuo permanece largos períodos de tiempo de pie (camareros, peluqueros) o cuando realizamos viajes largos en los que permanecemos sentados varias horas; en estas condiciones, aumenta la presión venosa y la Pc, lo que facilita el proceso de filtración y la aparición de edemas en las extremidades inferiores.

— *Una reducción de la πP*, que aumenta la presión de filtración sobre la de reabsorción y el volumen del líquido intersticial. Ello sucede cuando disminuye la concentración de las proteínas plasmáticas y, en particular, en situaciones de hipoalbuminemia. La hipoproteinemia puede ser consecuencia de malnutrición, nefropatías (aumentan la permeabilidad de los capilares glomerulares a las proteínas que se eliminan por la orina) o hepatopatías graves (disminuyen la síntesis de proteínas).

— *Un aumento de la πIT*, producido cuando se altera la estructura del endotelio capilar y se permite el paso de líquidos y proteínas hacia el líquido intersticial. La permeabilidad capilar aumenta en presencia de quemaduras, intoxicaciones o reacciones inflamatorias y alérgicas. En todas estas circunstancias, los edemas pueden acompañarse de una marcada reducción de la volemia.

— La obstrucción crónica del drenaje linfático produce un edema (*linfedema*) en la zona corporal correspondiente, ya que en estas circunstancias, la πIT aumenta hasta valores cercanos a los de la πP. En los países tropicales, la principal causa de la obstrucción linfática es la filariasis, enfermedad en la que las larvas de los nemátodos causantes de la enfermedad produce una reacción inflamatoria que obstruye los vasos linfáticos. Cuando se obstruyen los que drenan las extremidades inferiores, éstas alcanzan un volumen tan marcado que incluso pesan más que el resto del cuerpo y, por asemejarse a las de los elefantes, la enfermedad recibe el nombre de *elefantiasis*. Otra causa de linfedema es la cirugía radical de algunos tumores, que exige una "limpieza masiva" de los vasos y ganglios linfáticos regionales para prevenir posibles metástasis; el ejemplo más típico es el edema del miembro superior que aparece en mujeres con cáncer de mama a las que se practica una mastectomía radical.

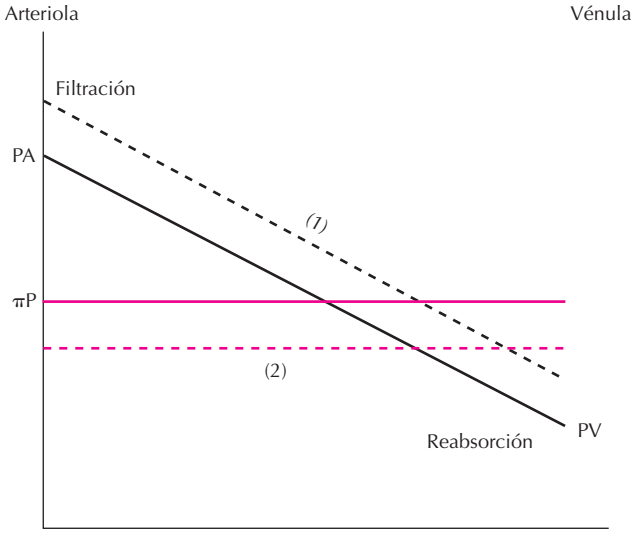


Figura 40.5. Cambios en la presión neta de filtración como causa de edemas. La situación de control se representa en líneas continuas. En trazos se representa: (1) el aumento de la presión arteriolas (*PA*) o venosa (*PV*), y (2) la reducción de las proteínas plasmáticas que disminuye la presión coloidosmótica del plasma (πP).

Por el contrario, existen situaciones en las que la reabsorción capilar puede aumentar de forma muy marcada. Éste es el caso de los pacientes con vómitos, diarreas o sudoración profusa, en los que disminuye la volemia y aumenta la concentración de las proteínas plasmáticas. En estas circunstancias, el aumento del tono simpático produce un marcado aumento de las resistencias arteriolares pre-

capilares y disminuye marcadamente la Pc (hasta 2 pKa o 15 mm Hg), pero no modifica la πP. Estos cambios aumentan el paso de líquidos desde el espacio intersticial al capilar, permiten recuperar hasta 1 L de líquido intravascular y ayudan a normalizar la volemia.

Curva de presión-volumen del líquido intersticial

La Figura 40.6 muestra la relación entre la presión y el volumen del líquido intersticial. Cuando la PIT presenta valores negativos, grandes cambios de la misma producen mínimos cambios en el volumen intersticial; es decir, la distensibilidad del espacio intersticial es baja (3 L/kPa o 400 mL/mm Hg), por lo que en estas condiciones es muy difícil que se produzca un edema. Cuando la PIT iguala la presión atmosférica (0 kPa = 0 mm Hg), la pendiente de la curva aumenta bruscamente y la distensibilidad del tejido intersticial aumenta tanto que ahora sí puede acumular grandes volúmenes de líquido (hasta 75 L/kPa o 10 L/mm Hg). Por tanto, el edema aparece cuando la PIT se hace positiva y sólo se hace detectable clínicamente cuando el volumen intersticial aumenta un 30% sobre su valor control.

La Figura 40.6 también muestra la distribución de líquido libre y unido al gel según aumenta la PIT. Cuando la PIT presenta valores negativos casi todo el líquido intersticial se encuentra en fase de gel y una mínima proporción como líquido libre. Por el contrario, cuando la PIT aumenta y se produce un edema, el volumen de líquido intersticial se acumula en forma de líquido libre. Ello explica por qué si en estas condiciones se comprime con el dedo la zona edematosa es posible desplazar el líquido hacia zonas vecinas y al retirarlo queda una depresión o "fóvea", que desaparece al cabo de unos 30 segundos.

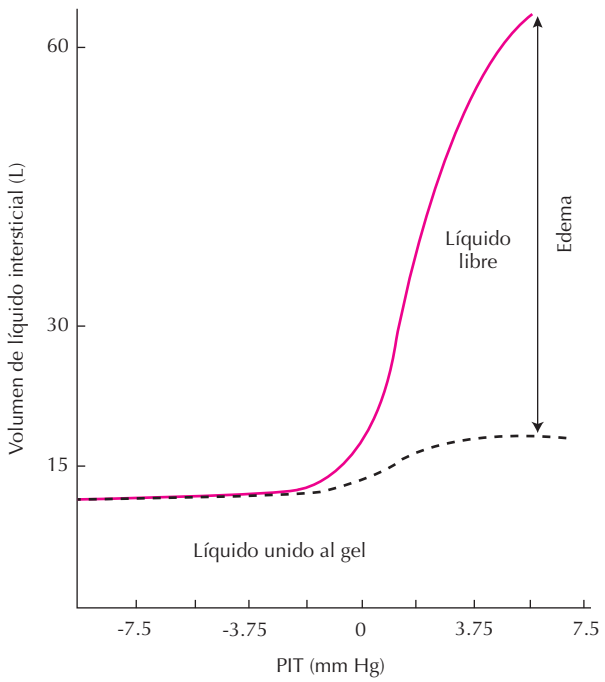


Figura 40.6. Relación entre la presión del líquido intersticial (PIT) y la aparición de edemas (acumulación de líquidos en el espacio intersticial).

SISTEMA LINFÁTICO

Papel fisiológico del sistema linfático

La circulación linfática realiza cuatro importantes funciones: a) drena el exceso de líquido desde el espacio intersticial hacia la circulación venosa. Ya hemos mencionado que la reabsorción de líquidos en el extremo venoso capilar recupera un 90% del líquido filtrado en el extremo arterial, por lo que al menos 2 L se acumulan cada día en el espacio intersticial. Así pues, la circulación linfática es esencial para mantener el equilibrio entre los líquidos intravascular e intersticial y previene la aparición de edemas. El sistema linfático es, además, responsable también de la reabsorción de los líquidos pleural, pericárdico, peritoneal y articular. b) En condiciones normales, pequeñas concentraciones de proteínas atraviesan el extremo arterial capilar y, si no son reabsorbidas en el extremo venoso, se acumulan en el espacio intersticial, lo que aumenta la πIT y facilita la salida de líquidos desde el capilar y la aparición de edemas. El sistema linfático representa la única vía por la que las proteínas del líquido intersticial regresan a la circulación sistémica, ayudando a mantener la πIT en el rango de valores fisiológicos. c) Facilita la extracción de microorganismos patógenos (bacterias, virus) del líquido intersticial, que son destruidos por los linfocitos y los macrófagos a su paso por los ganglios linfáticos. Finalmente, d) la linfa es la principal vía de transporte de las grasas absorbidas en el tracto digestivo (quilomicrones) hacia la circulación sistémica, observándose cómo después de una comida rica en grasas la linfa del conducto torácico contiene un 1-2% de grasa.

Vasos linfáticos

El sistema linfático es un sistema de drenaje, no de circulación, por lo que se inicia en capilares en fondo de saco, que se localizan cerca del extremo venoso de los capilares y de las vénulas poscapilares. El líquido intersticial que penetra en estos capilares se denomina linfa. Los capilares linfáticos se unen entre sí formando troncos linfáticos, que ya presentan músculo liso en su pared, y acaban drenando en los conductos torácicos. El conducto torácico derecho drena la linfa del miembro superior derecho y de la parte derecha de la cabeza y del tórax y el conducto torácico izquierdo la linfa del resto del organismo. Ambos conductos vacían la linfa en la circulación venosa a nivel de la unión de las venas yugular interna y subclavia del lado correspondiente del cuerpo. En los vasos linfáticos la circulación es muy lenta (100-120 mL/hora) y las presiones

alcanzadas están en el rango de 0.13-0.4 kPa (1-3 mm Hg), aunque pueden aumentar hasta 20 mm Hg durante la contracción de los grandes troncos linfáticos. Sin embargo, algunos tejidos (sistema nervioso central, cartílago, hueso y epitelio cutáneo) carecen de vasos linfáticos.

Los vasos linfáticos presentan importantes características diferenciales: a) sus células endoteliales contienen filamentos contráctiles de actomiosina y el músculo liso en su pared exhibe actividad miógena espontánea dependiente de la entrada de Ca^{2+} a la célula. La actividad miógena aumenta cuando la presión en los vasos linfáticos se eleva, generando ondas peristálticas que constituyen el principal factor propulsor de la linfa. b) Se anastomosan ampliamente entre sí, por lo que la linfa de los conductos torácicos es una mezcla de la procedente de diversos tejidos. c) Las células endoteliales que forman las paredes de los capilares linfáticos presentan uniones intercelulares muy laxas, que permiten el paso a su través de líquidos y proteínas. Estas células presentan en sus extremos un saliente que se superpone sobre la célula endotelial vecina formando una especie de miniválvulas unidireccionales (Fig. 40.7) que se abren hacia el interior del vaso linfático, permitiendo la entrada de líquido intersticial en los vasos linfáticos cuando la PIT aumenta; por el contrario, las válvulas se cierran cuando la presión en los vasos linfáticos aumenta, lo que facilita que el flujo linfático progrese hacia los grandes troncos venosos. Además, las células endoteliales se fijan por finos filamentos al tejido conectivo circundante; cuando aumenta el volumen del líquido intersticial estos filamentos separan las células endoteliales y aumentan el diámetro de los espacios interendoteliales, lo que facilita la entrada del líquido intersticial al capilar linfático.

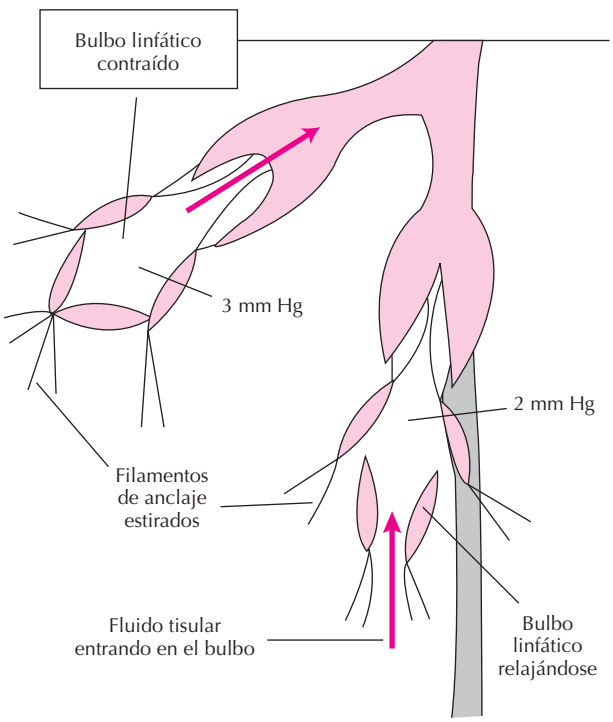


Figura 40.7. Arquitectura de la circulación linfática.

Composición de la linfa

Dado que la linfa es líquido intersticial, su composición es similar a la de éste, a excepción del contenido proteico, que varía de forma importante según el tejido en que se forme. Así, aunque la concentración proteica de la linfa total es de 3-4 g/dL, en la linfa hepática alcanza 6 g/dL, 3-5 g/dL en la linfa intestinal y tan sólo 1.5 g/dL en la linfa procedente del músculo esquelético. Si tenemos en cuenta que el flujo linfático es de 2-4 L/día, ello equivale a decir que entre 80 y 160 g de proteínas drenan diariamente a la circulación venosa a través del sistema linfático. La concentración de fibrinógeno en la linfa es un 50% de la plasmática, lo que explica por qué la linfa se coagula *in vitro*.

Factores que regulan el flujo linfático

El flujo linfático está determinado por la PIT y la actividad de la bomba linfática. Todas aquellas situaciones que aumentan la PIT y el paso de líquidos hacia el líquido intersticial también incrementan el flujo linfático. Ello sucede cuando aumenta la Pc, la permeabilidad capilar o la πIT, o bien cuando la πP disminuye. Como se observa en la Figura 40.8, el flujo linfático es bajo cuando los valores de la PIT son negativos (-6 mm Hg), pero al aumentar estos valores también lo hace el flujo linfático, que alcanza valores máximos estables (15-20 veces superiores a los normales) cuando la PIT supera la presión atmosférica (0 kPa o 0 mm Hg). A partir de este valor y aunque la PIT siga aumentando, el flujo linfático permanece constante, ya que: a) el aumento de la PIT no sólo aumenta la entra-

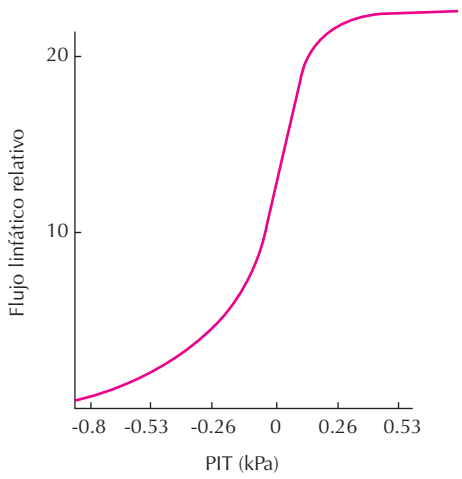


Figura 40.8. Relación existente entre la presión del líquido intersticial (PIT) y el flujo linfático.

da de líquido en los capilares linfáticos, sino que comprime, e incluso ocluye, los vasos linfáticos y b) cuando los tejidos están edematosos los vasos linfáticos están tan dilatados que las válvulas linfáticas se separan, impidiendo que la bomba linfática ejerza su función.

El flujo linfático también aumenta por la actividad miógena espontánea de la musculatura lisa de los vasos linfáticos y la presencia de válvulas en los vasos linfáticos. Cuando aumenta la presión linfática también lo hace la actividad miógena y la contracción del vaso linfático produce la apertura de la válvula situada por encima, con lo que la linfa pasa al segmento superior distendiéndolo, lo que a su vez aumenta la actividad miógena del linfático, continuando este proceso de forma sucesiva hasta que la linfa drena en el sistema venoso. A este proceso secuencial se le denomina *bomba linfática*. Además, cuando aumenta el líquido intersticial se produce la distensión de los filamentos de fijación, lo que facilita la apertura de las válvulas de los vasos linfáticos y la entrada del líquido intersticial al capilar linfático, lo que incrementa la presión en el vaso linfático y pone en marcha la bomba linfática. Por el contrario, cuando aumenta la presión en los capilares linfáticos, las válvulas hacen contacto con la célula endotelial vecina y cierran el espacio intercelular, lo que impide que la linfa vuelva al espacio extracelular y facilita su progresión a lo largo del vaso linfático.

Otros factores que también aumentan el flujo linfático son: a) la compresión de los vasos linfáticos por la contracción de los tejidos circundantes y, en particular, por los músculos esqueléticos, que facilitan la aposición de las células endoteliales y facilitan la progresión de la linfa hacia los conductos torácicos (Fig. 40.7); b) el pulso arterial en el caso de los linfáticos que discurren en paquetes vasculonerviosos poco distensibles; c) las variaciones de las presiones intratorácica e intraabdominal, que durante la inspiración facilitan el desagüe de la linfa en la circulación venosa; y d) un efecto aspirador que el flujo venoso de alta velocidad ejerce a nivel de los conductos torácicos.

BIBLIOGRAFÍA

Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993; 73:1-78.

Berk DA, Swartz MA, Leu AJ, Jain RK. Transport in lymphatic capillaries. II. Microscopic velocity measurement with fluorescence photobleaching. *Am J Physio* 1996; 270:H330-H337.

Bevan JA, Halpern W, Mulvany MJ. *The Resistance Vasculature*. Totowa, NJ, Humana, 1990; 373-402.

Michel CC. Fluid movements through capillary walls. Handbook of Physiology, Section 2. The Cardiovascular System, vol. IV. Washington: *American Physiological Society* 1984; 4:375-410.

Mizumo R, Dornyei G, Koller A, Kaley GSO. Myogenic responses of isolated lymphatics: modulation by endothelium. *Microcirculation* 1997; 4:413-420.

Nicoll PA, Taylor AE. Lymph formation and flow. *Annu Rev Physiol* 1997; 39:73-95.

Renkin EM. Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. *Am J Physiol* 1986; 250:H706-H710.

Rippe B, Haraldsson B. Transport of macromolecules across microvascular walls: the two-pore theory. *Physiol Rev* 1994; 74:163-219.

Starling EH. On the absorption of fluids, from connective tissue space. *J Physiol* 1986; 19:312-326.

Unthank JL, Bohlen HG. Lymphatic pathways and role of valves in lymph propulsion from small intestine. *Am J Physiol* 1988; 254:G389-G398.

Capítulo 41

Regulación del flujo sanguíneo en los tejidos

Vicente Lahera y Victoria Cachofeiro

- Introducción
- Distribución y variaciones del flujo sanguíneo en los órganos
- Regulación del flujo sanguíneo tisular
- Regulación del flujo sanguíneo tisular a corto plazo
- Regulación del flujo sanguíneo a largo plazo
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La función principal del sistema cardiovascular es abastecer de sangre a los tejidos del organismo de manera adecuada a cada situación y necesidades. Este abastecimiento depende de la capacidad del corazón de actuar como bomba, de la regulación del tono vasomotor arterial y de la capacidad de cada territorio de regular localmente el flujo de sangre. Ninguno de estos factores es constante a lo largo del día, ya que los períodos de reposo y actividad y las necesidades de los diferentes órganos y tejidos determinan la perfusión sanguínea. Es necesario por tanto que exista una regulación que garantice que las variaciones de la actividad cardíaca y vascular permitan una distribución del gasto cardíaco de acuerdo a las necesidades de los diferentes órganos y tejidos. Dicha regulación se ejerce a nivel cardíaco y vascular y renal mediante las acciones combinadas del sistema nervioso central y periférico y agentes humorales. La regulación de la actividad cardíaca y la capacidad del riñón para regular la volemia se estudian en los Capítulos 36 y 28, respectivamente. En el presente capítulo se estudian los procesos y mecanismos por los que cada tejido tiene la capacidad de controlar su propio flujo sanguíneo de acuerdo con sus necesidades metabólicas, resultando en una distribución preferente del gasto cardíaco hacia las zonas que requieren un mayor aporte. La regulación del flujo sanguíneo hacia los tejidos depende de la variación del diámetro de las pequeñas arterias y arteriolas, cuyo músculo liso se relaja (vasodilatación) o se contrae (vasoconstricción) dando lugar a disminución o aumento de la resistencia al flujo en respuesta a agentes metabólicos, nerviosos y humorales.

DISTRIBUCIÓN Y VARIACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO EN LOS ÓRGANOS

El gasto cardíaco debe ser distribuido a los diferentes órganos y tejidos de acuerdo con la demanda de oxígeno y nutrientes en un órgano o tejido y por tanto de su actividad metabólica. La Figura 41.1 representa diferentes valores medios de flujo sanguíneo en órganos y tejidos. El panel A indica el flujo absoluto; la región hepatoesplácnica, los riñones y el músculo esquelético reciben dos tercios del gasto cardíaco. Al dividir cada órgano por su peso (panel B) se observa cómo los riñones se llevan la mayor parte del

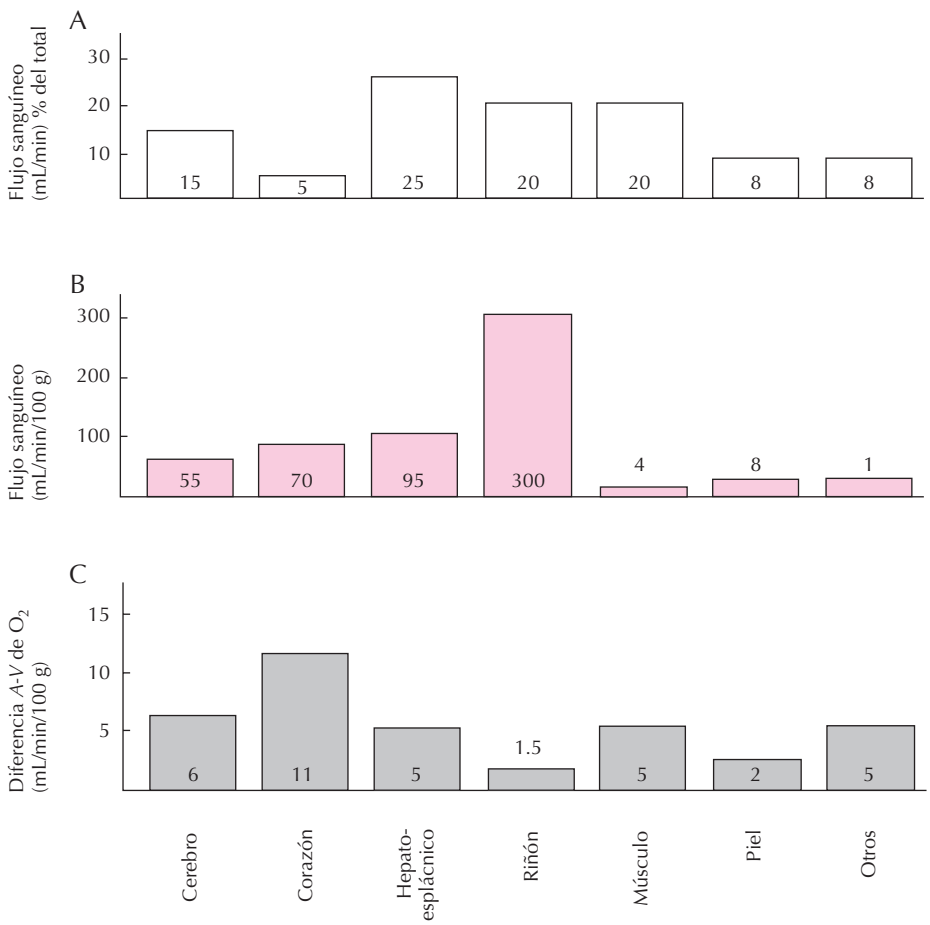


Figura 41.1. Flujo sanguíneo, vascularidad y extracción *A-V* de O_2 de los principales órganos en el adulto normal en reposo.

aporte sanguíneo por unidad de peso, seguidos por el territorio hepatoesplácnico, el corazón y el cerebro; sin embargo el músculo, la piel, los cartílagos, el hueso y el tejido adiposo tienen un bajo aporte sanguíneo. Según la diferencia arteriovenosa de oxígeno (panel C), medida funcional de la capacidad de la extracción de oxígeno por los tejidos, el corazón es el órgano con mayor capacidad de extracción, seguido del cerebro, el territorio hepatoesplácnico y el músculo esquelético. Los riñones, extraen menos cantidad de oxígeno que los otros órganos, lo que indica que el gran aporte sanguíneo señalado anteriormente es debido a su actividad de depuración del plasma y no a su actividad metabólica. El caso del corazón es exactamente opuesto, ya que es el órgano con mayor diferencia arteriovenosa de oxígeno y por tanto con menor reserva venosa de oxígeno. Esto explica que el aumento de la actividad miocárdica va asociado a un aumento del flujo sanguíneo coronario.

Los datos anteriores explican que, en ciertas situaciones, tanto la cantidad de flujo como su distribución varían de manera importante. Así, durante el ejercicio intenso el gasto cardíaco aumenta hasta 5 ó 6 veces, y la proporción de flujo que reciben los músculos esqueléticos en ejercicio aumenta hasta un 90 % debido a la enorme disminución de la resistencia. Cambios parecidos ocurren en el área gastrointestinal durante la digestión, y en la piel cuando la temperatura exterior es elevada.

El flujo sanguíneo a cada tejido se regula al nivel mínimo para satisfacer las necesidades en cada momento. En reposo, el gasto cardíaco normal aporta la cantidad de sangre suficiente para que cada órgano y tejido pueda ejercer sus funciones. Sin embargo, en situaciones como la hemorragia intensa, la deficiencia de flujo sanguíneo hace necesaria la jerarquización del aporte de sangre, estableciéndose un orden de prioridades con objeto de que los órganos vitales como el cerebro y el corazón no tengan falta de riego que pudiera conducir a su mal funcionamiento. Por el contrario, otros órganos, como la piel o los riñones, obtienen un aporte de sangre muy disminuido. Esta capacidad de abrir o cerrar lechos vasculares con requerimientos metabólicos bajos favorece la distribución prioritaria del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO TISULAR

Inicialmente se puede hacer una primera clasificación de la regulación del flujo sanguíneo tisular atendiendo a aspectos temporales en regulación a corto y a largo plazos. La regulación aguda o a corto plazo es aquella que tienen lugar en segundos o minutos y se logra mediante cambios rápidos del diámetro de las arteriolas y metaarteriolas. La regulación a largo plazo se refiere a aquellas variaciones del flujo que tienen lugar en días, semanas o meses, las cuales se producen como resultado del aumento o la disminución del número de vasos que irrigan un tejido determinado. Una segunda clasificación atiende al nivel de regulación; aquélla que depende de procesos y mecanismos locales, del propio tejido, es la llamada regulación intrínseca, mientras que aquélla que depende de mecanismos más generales constituye la llamada regulación extrínseca.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO TISULAR A CORTO PLAZO

El flujo sanguíneo de un tejido puede variar por cambios en la presión de perfusión o por cambios en la resistencia, que a su vez depende del calibre o sección de los vasos con capacidad para aumentar o disminuir dicho calibre. Teniendo en cuenta que la presión arterial, y por tanto la presión de perfusión tisular, es relativamente constante en todo el organismo, y dada la distribución en paralelo de los diferentes circuitos vasculares, el determinante principal del flujo sanguíneo tisular es el calibre de los vasos precapilares. Las arterias pequeñas y arteriolas tienen en situación basal una cierta tensión activa o tono vasomotor, consecuencia de mecanismos intrínsecos, que persisten en ausencia de la influencia extrínseca tanto humoral como nerviosa. No se conoce la naturaleza del tono vasomotor basal, pero parece tener un componente miógeno y un componente químico o humoral. Los otros vasos precapilares, metaarteriolas y esfínteres precapilares, presentan basalmante fases alternas de contracción y relajación de una duración aproximada de 30 segundos. Esta actividad fásica se denomina vasomotilidad, es la responsable de la superficie efectiva de la red capilar y se debe a la respuesta del músculo liso a agentes locales de tipo químico, físico y nervioso. Los impulsos nerviosos son capaces de modificar la respuesta del músculo liso a los agentes físicos y químicos, de manera que el calibre de los vasos precapilares de resistencia y el flujo tisular son consecuencia de la interacción de mecanismos de regulación locales y sistémicos.

Mecanismos intrínsecos de regulación del flujo sanguíneo tisular

Los principales mecanismos de los que depende el aporte de sangre a un tejido concreto dependen de la actividad metabólica de éste y de la disponibilidad de oxígeno. La Figura 41.2 muestra como el aumento de la tasa metabólica en el tejido muscular esquelético de hasta 8 veces la basal, se acompaña de un aumento de flujo sanguíneo de unas 4 veces el basal. Inicialmente, el aumento del flujo sanguíneo es inferior al del metabolismo, pero a medida que la tasa metabólica aumenta, paulatinamente se produce un aumento mayor del flujo sanguíneo que aporta el oxígeno y los nutrientes necesarios. Se han desarrollado dos teorías básicas sobre la regulación del flujo sanguíneo cuando varía la tasa metabólica o la disponibilidad de oxígeno en un tejido: la teoría vasodilatadora y la de carencia de oxígeno.

La primera teoría propone que el aumento de la actividad metabólica de un tejido y/o la disminución de la dis-

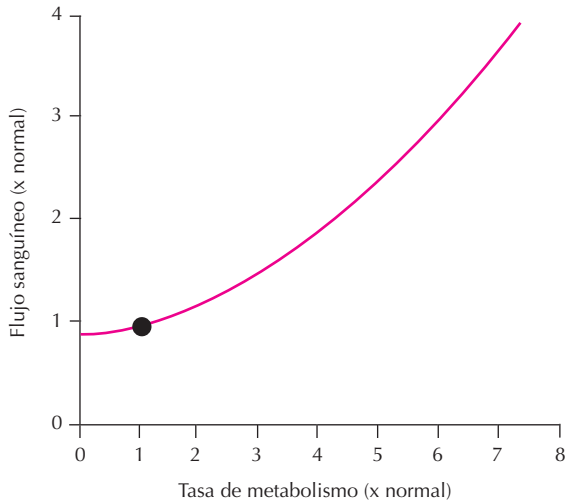


Figura 41.2. Relación entre la tasa metabólica y el flujo sanguíneo tisular.

ponibilidad de oxígeno (y quizá otros nutrientes) se acompaña de la formación o el aumento de una sustancia relajante del músculo liso vascular que difunde a los vasos precapilares produciendo vasodilatación y el consiguiente aumento de flujo. Entre dichas sustancias vasodilatadoras, se han propuesto el CO_2, los hidrogeniones, los iones potasio, el lactato, la adenosina, el ADP y la histamina. Es de destacar el importante papel vasodilatador de la adenosina, sobre todo en la regulación del flujo sanguíneo coronario. Cuando éste es escaso, las células musculares del miocardio liberan adenosina, que actúa sobre los vasos coronarios precapilares produciendo su dilatación y un aumento del flujo sanguíneo. De igual modo, cuando el trabajo y el metabolismo miocárdicos aumentan, se consume una mayor cantidad de oxígeno y se degrada mayor cantidad de ATP, que resulta en la formación aumentada de adenosina y la consiguiente vasodilatación coronaria y aumento del flujo sanguíneo. Se ha propuesto también que la adenosina podría ser un vasodilatador principal en la regulación del flujo sanguíneo en el músculo esquelético y, quizá, en otros tejidos. Aunque no se sabe con certeza cuál o cuáles son los principales factores tisulares vasodilatadores, probablemente sea la combinación de las acciones vasodilatadoras de diversos agentes la responsable del aumento del flujo sanguíneo cuando disminuye la disponibilidad de oxígeno o aumenta la actividad metabólica de un tejido.

La teoría vasodilatadora es la mejor aceptada; sin embargo, se ha propuesto que la carencia de oxígeno podría ser una causa para que se produjese una vasodilatación. El oxígeno es necesario para la contracción del músculo liso vascular, por tanto si no se produce un aporte adecuado, cabría pensar que se podría producir una relajación de éste. Por ello, la deficiencia relativa de oxígeno producida por un aumento de su utilización como consecuencia del aumento de la actividad metabólica tisular se acompañaría de una vasodilatación que produciría un aumento del flujo compensador de la situación. Por el contrario, cuando la concentración de oxígeno en el tejido se elevase por encima de un cierto nivel se produciría una contracción que reduciría el aporte sanguíneo al tejido. Además, se ha propuesto que la carencia relativa de otros nutrientes, además del oxígeno, como la glucosa, ciertos aminoácidos o ácidos grasos, podría asimismo ser responsable de una vasodilatación compensadora. A la vista de lo dicho anteriormente, se podría proponer que la combinación de todos los mecanismos propuestos sería la causa de la regulación local del flujo sanguíneo en los tejidos.

Procesos intrínsecos de regulación del flujo sanguíneo tisular

Entre los procesos locales de regulación del flujo sanguíneo cabe destacar la autorregulación del flujo, la hiperemia activa y la hiperemia reactiva.

Autorregulación

El aumento agudo de la presión de perfusión de un tejido se acompaña, de manera inmediata, de un aumento del flujo sanguíneo siguiendo la curva A de la Figura 41.3. Sin embargo, en la mayoría de los tejidos, en menos de un minuto el flujo tiende a normalizarse y se adapta a la curva B. Este retorno del flujo a la normalidad durante el aumento de la presión de perfusión se denomina autorregulación del flujo sanguíneo, que representa la tendencia a mantener el flujo local relativamente constante cuando cambia la presión de perfusión. El mantenimiento del flujo sanguíneo, hasta cierto punto independiente de los cambios que puedan ocurrir en la presión arterial, es sumamente ventajoso para el funcionamiento adecuado de los tejidos, y especialmente para órganos vitales como el cerebro y el corazón. Por eso, no todos los tejidos tienen la misma capacidad y eficiencia autorreguladora, siendo el cerebro, el corazón y el riñón los órganos que tienen una mayor capacidad de autorregulación, y la piel y los pulmones los que menos tienen. Analizando la figura se observa como en un rango de presiones entre 70 y 180 mm Hg el flujo sanguíneo aumenta poco relativamente, mientras que la presión de perfusión se ha elevado más de 100 mm Hg. Este es el denominado rango de autorregulación, que también es diferente en cada tejido y tiende a cubrir aquel rango de presiones más adecuadas para el funcionamiento correcto de un órgano o tejido. Por debajo de 70 mm Hg el flujo disminuye, y por encima de 180 mm Hg aumenta más marcadamente siguiendo los cambios de presión de perfusión. Por tanto, se puede definir la autorregulación del flujo sanguíneo local como una respuesta activa y rápida de la pared de los vasos, que aumentan o disminuyen su secreción, y con ello su resistencia, para mantener el flujo sanguíneo dentro de un nivel de normalidad a pesar de cambios en la presión de perfusión. El fin último de la autorregulación del flujo sanguíneo es mantener estable la presión

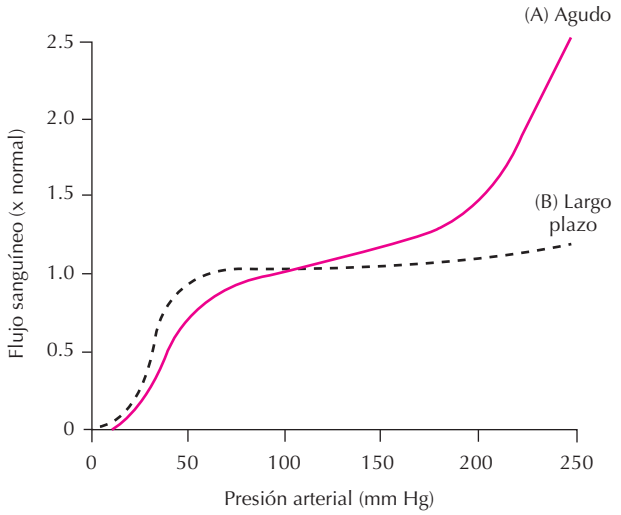


Figura 41.3. Curvas de autorregulación producidas por cambio rápido (minutos) o lento de la presión arterial.

capilar, de manera que se pueda establecer un intercambio de gases y nutrientes adecuado, que no existiría si se produjesen fluctuaciones importantes de la presión.

Se han propuesto dos teorías para explicar cómo se produce la autorregulación del flujo sanguíneo, la teoría metabólica y la teoría miógena. La primera se basa en los principios señalados anteriormente, de manera que cuando la presión de perfusión se eleva se produce un aumento de flujo que aporta un exceso de oxígeno y de nutrientes, y produce un lavado rápido de sustancias vasodilatadoras producidas por el metabolismo tisular (CO_2, ADP, hidrogeniones, adenosina, etc.). Esta situación provocará, al cabo de pocos segundos, una cierta vasoconstricción que disminuirá el exceso de flujo producido inicialmente. Por el contrario, la disminución de la presión de perfusión producirá una cierta carencia relativa de oxígeno y una acumulación de los metabolitos tisulares, produciéndose por ello una vasodilatación que volverá a aportar el flujo de sangre para compensar la situación.

La teoría miógena se basa en que el aumento de la presión de perfusión produce la distensión de la pared vascular y un aumento de flujo sanguíneo; sin embargo, de manera casi refleja se produce una contracción del músculo liso, que reduce la sección de los vasos y tiende a disminuir el flujo inicialmente incrementado. A presiones de perfusión bajas, el grado de distensión de la pared es menor, el músculo liso se relaja y se produce un aumento del flujo. El mecanismo subyacente a la teoría miógena se basa en que las fibras musculares lisas tienen mecanorreceptores sensibles a la distensión, cuya activación se acompaña de cambios en el potencial de membrana y cambios en la conductancia al calcio, y las consiguientes modificaciones de la concentración intracelular de este catión, de las que depende la capacidad contráctil del músculo liso. Es muy posible que la autorregulación del flujo sanguíneo no se deba a un solo tipo de mecanismo, sino que ambos, miógeno y metabólico actúen de forma combinada, e incluso que uno u otro puedan ser predominantes en determinados territorios vasculares.

Hiperemia activa

Cuando un tejido aumenta su actividad metabólica, como un músculo en ejercicio o el territorio gastrointestinal en la fase digestiva, se produce una vasodilatación que aporta más sangre al tejido. Este aumento se denomina hiperemia activa. La teoría metabólica explica fácilmente dicho aumento del flujo sanguíneo, ya que la acumulación de metabolitos como el CO_2, el lactato, el ADP y los hidrogeniones, junto con la disminución relativa de oxígeno por aumento de su consumo, producirá una vasodilatación que aumentará el flujo sanguíneo y compensará las necesidades de nutrientes del tejido.

Hiperemia reactiva

Cuando el flujo sanguíneo a un tejido se interrumpe durante segundos o minutos y posteriormente se reanuda, el flujo excederá durante un tiempo el que había antes de la oclusión. Este incremento de flujo se denomina hiperemia reactiva, y su incremento y duración son proporcionales a la duración de la oclusión. No todos los tejidos presentan el mismo nivel de respuesta a la interrupción del flujo; el corazón y el cerebro tienen una respuesta elevada, el músculo esquelético media, y la piel reducida. Los mecanismos responsables de la hiperemia reactiva son similares a los descritos anteriormente. La interrupción del flujo sanguíneo provoca en el tejido la falta de oxígeno y nutrientes, y la acumulación de metabolitos; ambos factores producirán una relajación del músculo liso en los vasos del tejido sin aporte de sangre, que crea las condiciones adecuadas para que se produzca una vasodilatación exagerada en el momento en que se desbloquee el riego sanguíneo.

Papel principal del óxido nítrico en la regulación del flujo sanguíneo local

Los mecanismos locales que regulan el flujo tisular sólo pueden dilatar los vasos precapilares pequeños situados en el tejido, ya que las arterias de tamaño mediano que aportan la sangre a estos vasos tisulares se encuentran en zonas fuera de la influencia de los factores locales de regulación. Si estas arterias más grandes que conducen la sangre a los tejidos no se vasodilatasen de manera concomitante a la dilatación de las tisulares, las necesidades locales de aumento de flujo se cubrirían de una manera ineficaz. Sin embargo, esto no sucede, ya que existe un mecanismo secundario a la vasodilatación de los vasos tisulares que dilata las arterias de mediano tamaño. El aumento de flujo como consecuencia de la vasodilatación tisular produce un aumento de las fuerzas de fricción, cizallamiento y rozamiento sobre las células endoteliales que

recubren internamente la pared arterial. El aumento de dichas fuerzas produce la liberación del óxido nítrico (NO) que, produce a su vez la dilatación de las arterias de conducción (véase Capítulo 38), facilitando de esta manera el aporte de sangre que se necesita en territorios distales a dichas arterias. De esta manera se asegura el flujo de sangre requerido por la vasodilatación producida a nivel tisular por los factores locales.

Regulación extrínseca del flujo sanguíneo local

Además de la regulación local del flujo, dependiente de la actividad metabólica del tejido, existe otra regulación que se superpone a la ésta: la regulación extrínseca de tipo nervioso o humoral, que tiene especial importancia en situaciones de estrés o demanda cardiovascular. Esta regulación tiene lugar mediante las acciones de los sistemas nerviosos central y periférico.

Regulación nerviosa del flujo sanguíneo local

El sistema nervioso regula el sistema circulatorio mediante el control de la actividad del corazón como bomba, el control rápido de las variaciones de la presión arterial y de la redistribución del flujo sanguíneo. Dicha función es ejercida por el sistema nervioso autónomo, principalmente a través del sistema nervioso simpático (SNS). La principal acción cardiovascular del sistema nervioso parasimpático (SPS) es la disminución de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, tiene una participación secundaria en la regulación del sistema vascular, ejerciendo sus acciones más importantes sobre diversas arterias de la cabeza, las glándulas salivales, los genitales, la vejiga urinaria y el intestino grueso.

En la Figura 41.4 se muestra un esquema de las vías y centros de regulación cardiovascular. Las fibras vasomotoras del SNS salen de la médula espinal a través de los nervios dorsales y los primeros lumbares, de donde pasan a las dos cadenas paravertebrales laterales simpáticas; de ahí, a través de nervios simpáticos específicos llegan a los vasos del corazón y las vísceras, o a través de los nervios raquídeos alcanzan los vasos periféricos (Fig. 41.5). Las fibras del SNS inervan todos los vasos (arteriales y venosos) excepto los capilares, los esfínteres precapilares y la mayoría de las metaarteriolas. La estimulación simpática tiene consecuencias diversas según los tipos de vasos. Así, la estimulación del SNS sobre las venas grandes produce una reducción de su capacitancia, aumentando el volumen de sangre que llega al corazón, el gasto cardíaco y el volumen circulante periférico. Sobre las arterias grandes y medianas, la activación simpática produce una constricción que se traduce en una menor elasticidad, con disminución de la función amortiguadora de la presión ventricular y aumento de la velocidad de la onda de pulso. Sobre las arterias pequeñas y arteriolas produce un aumento de la resistencia a la circulación, lo que hace que aumente la presión arterial y disminuya el flujo hacia los tejidos que perfunden dichas arterias. La estimulación simpática, como ya ha sido estudiado previamente (véase Capítulo 35), aumenta la actividad del corazón mediante el aumento de la frecuencia y de la fuerza de contracción. A continuación se detallan los tipos de vías simpáticas y parasimpáticas y sus acciones.

Vías simpáticas

Fibras vasoconstrictoras

Todos los vasos del organismo, a excepción de los capilares y los vasos precapilares, están inervados por

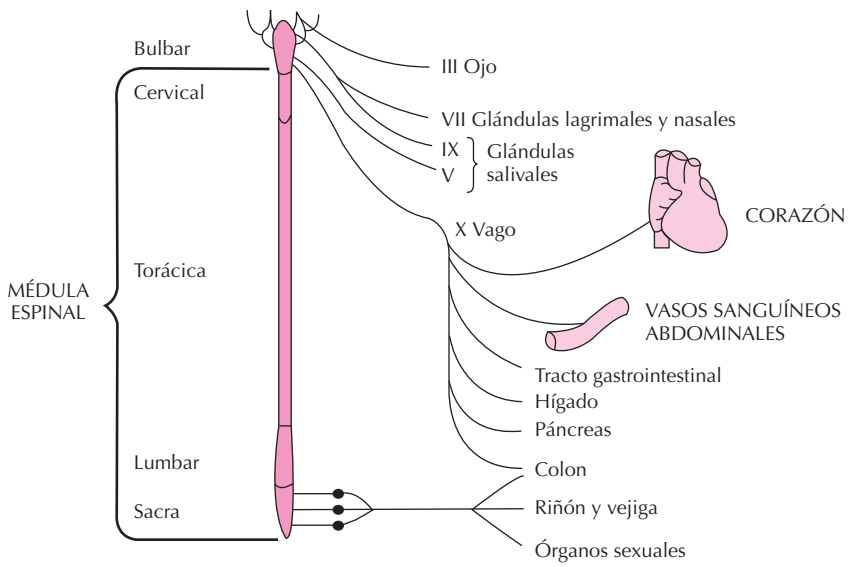


Figura 41.4. Vías parasimpáticas hacia el corazón y la vasculatura.

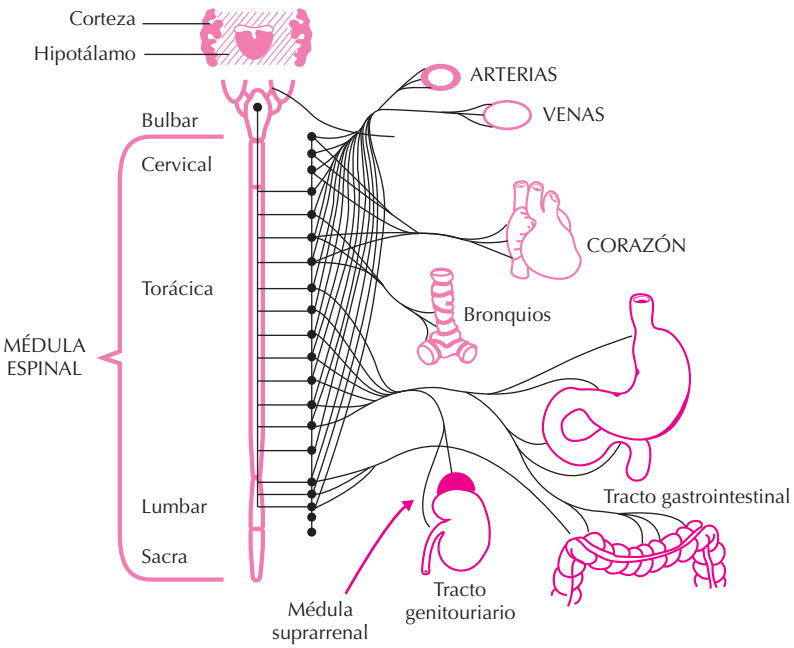


Figura 41.5. Vías simpáticas hacia el corazón y la vasculatura.

fibras simpáticas de tipo vasoconstrictor, que participan de manera decisiva en el mantenimiento del tono vasomotor basal y, mediante su acción sobre las arterias de resistencia, participan de forma fundamental en la regulación de la presión arterial. Como se mencionó anteriormente, la noradrenalina es el neurotransmisor liberado por las terminaciones nerviosas simpáticas y actúa sobre los receptores tipo α_1 produciendo vasoconstricción. Los vasos cerebrales y coronarios son poco sensibles a la activación simpática constrictora, mientras que los vasos de la piel, el músculo esquelético, el riñón y el territorio esplácnico son muy sensibles a este tipo de control.

Fibras vasodilatadoras

En algunos territorios arteriales de la piel y el músculo esquelético, en las coronarias y en todas las venas existen terminaciones simpáticas adrenérgicas de tipo vasodilatador que interaccionan con receptores β_2 y participan en la regulación del flujo en situaciones como el estrés, el ejercicio o el frío intenso. Su participación en la regulación de la presión arterial es poco importante.

También existen unas fibras vasodilatadoras simpáticas colinérgicas que, a pesar de formar parte del SNS, su neurotransmisor es la acetilcolina y, en general, son muy poco importantes. Casi exclusivamente se encuentran en las arterias del músculo esquelético, y desempeñan un papel fundamental durante la activación simpática adrenérgica vasoconstrictora generalizada que se produce durante el ejercicio, mediante una acción vasodilatadora que compensa la activación adrenérgica de los receptores α_1. Sin embargo, en condiciones de reposo dicha actividad se mantiene enmascarada por la acción vasoconstrictora.

En territorios vasculares como el de las coronarias o la circulación renal se ha demostrado la existencia de vías dopaminérgicas vasodilatadoras, aunque su importancia en la regulación nerviosa del flujo parece ser secundaria y no parecen ser relevantes en la regulación de la resistencia periférica.

Vías parasimpáticas

La inervación parasimpática desempeña un papel menor en la regulación del tono vasomotor, la presión arterial y el flujo sanguíneo periférico. Las fibras parasimpáticas que inervan las regiones craneal (cabeza, glándulas salivales) y sacra (genitales, vejiga urinaria e intestino grueso), además de las glándulas sudoríparas, tienen una cierta importancia en la regulación del flujo sanguíneo en estos territorios vasculares. Como se mencionó anteriormente, la acetilcolina es el neurotransmisor liberado por las terminaciones nerviosas parasimpáticas, y actúa sobre los receptores muscarínicos produciendo vasodilatación.

Además de las clásicas fibras parasimpáticas colinérgicas, hay que mencionar la vía nitrérgica o nitroxidérgica, de reciente descubrimiento, cuyo neurotransmisor es el NO. Ejerce una acción vasodilatadora dominante en las arterias cerebrales y oculares, contrarresta el efecto de las vías adrenérgicas en arterias y venas, y participa en la iniciación y el mantenimiento de la erección del pene mediante la relajación del músculo liso arterial y venoso de los cuerpos cavernosos.

Regulación humoral

La regulación humoral del flujo sanguíneo se realiza por un número importante de sustancias de diferente procedencia. Entre los agentes vasodilatadores hay que destacar al óxido nítrico (NO) derivado del endotelio; es el principal factor vasodilatador del organismo (véase Capítulo 38), y tiene la capacidad de equilibrar todas las acciones constrictoras, tanto nerviosas como humorales. Además de este factor vasodilatador de origen endotelial, el llamado factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) parece desempeñar un papel importante en la regulación de los flujos coronario y mesentérico. Sin embargo, otros vasodilatadores como la prostaciclina, diversas prostaglandinas y la histamina, parecen tener un papel poco relevante en la regulación del flujo sanguíneo de la mayoría de los territorios vasculares.

Entre los agentes de acción vasoconstrictora, las catecolaminas adrenomedulares y la angiotensina II son los principales factores con capacidad reguladora del tono vasomotor y del flujo sanguíneo. El tromboxano A2 parece tener cierta importancia en la regulación del flujo coronario en circunstancias determinadas, aunque su papel regulador sistémico no está bien determinado. La endotelina-1 no parece tener demasiada importancia en la regulación del flujo sanguíneo en condiciones normales, ya que a pesar de ser un potente vasoconstrictor, su acción se encuentra contrarrestada por la acción del NO. Por último, la vasopresina parece tener una importancia reguladora menor, siendo la regulación de la osmolaridad su principal acción.

Integración intrínseca y extrínseca en la regulación del flujo sanguíneo

Cabe destacar que los tres procesos, autorregulación del flujo sanguíneo, hiperemia activa y reactiva, se deben fundamentalmente a mecanismos intrínsecos a los tejidos y ocurren incluso en tejidos aislados. Sin embargo, dichos procesos se ven afectados por los sistemas de regulación nerviosos y humorales, ya que el tono vasomotor de un lecho vascular precapilar depende tanto de la actividad intrínseca como de las influencias extrínsecas. El sistema nervioso simpático (SNS), las catecolaminas circulantes, la angiotensina II y el óxido nítrico (NO) son los principales factores extrínsecos que afectan a la regulación del flujo sanguíneo local. Así, en presencia de actividad simpática elevada o de factores vasoconstrictores como las catecolaminas o la angiotensina II, la respuesta autorreguladora se va a producir de manera paralela a la basal, pero para un nivel más reducido de flujo sanguíneo. Lo mismo sucede en presencia de inhibidores del NO: la autorregulación no se interrumpe, sino que se produce a un nivel de flujo sanguíneo más reducido. Al revés, en presencia de inhibidores del sistema nervioso simpático o de factores vasodilatadores se producirá la autorregulación a un nivel superior de flujo sanguíneo. Igualmente, cuando se produce la hiperemia reactiva en situaciones de deficiencia de NO (como la disfunción endotelial asociada a hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y otros factores de riesgo cardiovascular) o en presencia de activación simpática o de agentes vasoconstrictores, el aumento de flujo sanguíneo, después de desbloquear la interrupción de éste, es menor que en condiciones normales de producción de NO y en ausencia de actividad vasoconstrictora. Asimismo, cuando se produce un fenómeno de hiperemia activa, el aumento de flujo sanguíneo compensador es menor o más dificultado si existe una activación local del SNS, mayor presencia de catecolaminas o angiotensina II, o una menor producción de NO que en situación normal. Por lo tanto, aunque los procesos de regulación del flujo sanguíneo tisular dependen de factores y mecanismos intrínsecos al tejido, los sistemas de regulación extrínsecos, tanto sistémicos (SNS) como locales (NO), tienen capacidad de afectar la respuesta de los primeros.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO A LARGO PLAZO

Los mecanismos locales de regulación del flujo sanguíneo actúan en segundos o pocos minutos. Sin embargo, existe una regulación a largo plazo más completa que la que tiene lugar de manera aguda. Si se produce una situación de hipertensión mantenida, los tejidos se perfunden a un flujo mayor, y en un período de días o pocas semanas el flujo se habrá normalizado mediante un proceso de autorregulación a largo plazo que, como indica la Figura 41.3 es más eficaz que los mecanismos de autorregulación a corto plazo, cuya capacidad es más limitada y no son capaces de normalizar el flujo. Por el contrario, si un tejido o un órgano recibe menos sangre de la necesaria de manera permanente como consecuencia de la obstrucción de una arteria, aumentará la circulación colateral con objeto de abastecer las necesidades de oxígeno y nutrientes. Cuando un órgano o tejido mantiene de manera crónica una actividad metabólica elevada, requiere un elevado aporte mantenido de oxígeno y nutrientes, por lo que necesita que aumente el flujo sanguíneo de manera permanente.

El principal mecanismo de regulación del flujo sanguíneo a largo plazo consiste en variar el grado de vascularización de los tejidos. Este mecanismo es aplicable tanto al aumento de las necesidades de nutrientes por aumento de la actividad metabólica o de disminución de flujo por una obstrucción arterial. El proceso de vascularización es especialmente evidente en tejidos de crecimiento rápido, como el caso de tejidos jóvenes en el desarrollo (recién nacidos), tejido cicatricial o tejido tumoral, donde se observa un rápido desarrollo de la vascularización. El oxígeno parece ser el factor mediador de la variación de la vascularización tisular, ya que la hipoxia produce un aumento de ésta y la hiperoxia la disminuye, según se ha demostrado en el desarrollo de vasos en situaciones de crecimiento en ambientes ricos o pobres en oxígeno. En los últimos años se han descrito diversos factores de creci-

miento que participan en el desarrollo de nuevos vasos o neoangiogénesis. Entre estos factores angiogénicos hay que destacar el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), que han sido aislados de tejidos con flujo sanguíneo reducido.

Es importante destacar que la regulación del flujo local a largo plazo, y el proceso de vascularización asociado, depende del nivel máximo flujo sanguíneo necesario y no del flujo medio. Así, durante el ejercicio intenso de una zona del cuerpo, aumenta mucho la necesidad en comparación con las circunstancias normales. Si el ejercicio se repite regularmente, aunque no de forma continua, se producirá un proceso de vascularización en los músculos sometidos de manera regular a ejercicio con objeto de satisfacer la elevada demanda de flujo. En los períodos de reposo, los vasos de nueva formación permanecen en general cerrados por una fuerte vasoconstricción, abriéndose a la circulación sólo cuando se produce la necesidad de aumento de oxígeno y flujo sanguíneo.

Por último cabe mencionar un proceso opuesto a los anteriores, la rarefacción, la cual se debe principalmente a la destrucción de redes capilares, lo que origina una disminución permanente del flujo sanguíneo en un tejido. Este proceso ocurre cuando se produce una vasoconstricción precapilar mantenida durante largos períodos de tiempo, debido a un proceso autorregulador causado por una perfusión sanguínea excesiva, como ocurre en la hipertensión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

Adair TH, Gay WJ, Montany JP. Growth regulation the vascular system, evidence for a metabolic hypothesis. *Am J Physiol* 1990; 259:R393-R404.

Antonaccio MJ. *Cardiovascular Pharmacology.* New York, Raven Press, 1984.

Donald DE, Shepherd JF. Autonomic regulation of the peripheral circulation. *Annu review of Physiol* 1980; 41:419-430.

Guyton AC. *Circulation Physiology: Cardiac Output and its regulation*. Phyladelphia, W.B. Saunders, 1973.

Ignaro LJ. Biological actions and properties of endothelium derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Cir Res* 1989; 86:1-21.

Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Cir Res* 1986; 9:483-495.

Moncada S. Biological importance of prostaciclines. *Br J Pharmacol* 1982; 76:3-31

Rees DD, Palmer RM, Moncada S. Role of endothelium derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Nat Acad Sci* 1989; 86:3375-3378.

Renkin E. Control of microcirculation and blood-tissue exchange. En: Renkin EE, Michel CC (eds.). *Handbook of Physiology, The cardiovascular system IV*. Microcirculation Bethesda, Md, American Physiology Society,1984; 627-688.

Rushmer RF. *Periferal vascular control. Cardiovascular Dynamics*. Phyladelphia, W.B Saunders, 1976; 132-171.

Smith JJ, Kampine JP. *Circulation physiology the essentials*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1984.

Westfall TC. Neuroeffector Mechanism. *Annu Rev Physiol* 1980; 41:419-439.

Capítulo 42

Regulación de la presión arterial

Vicente Lahera y Victoria Cachofeiro

- Introducción
- Regulación nerviosa
- Regulación renal de la presión arterial
- Efectos de los sistemas humorales sobre la presión arterial
- Variaciones fisiológicas de la presión arterial
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Según se ha detallado en el Capítulo 37, la presión arterial (PA) está determinada por el producto de dos factores: el gasto cardíaco y la resistencia periférica total, de forma que la modificación de cualquiera de estos factores produce cambios en el nivel de PA. Asimismo, el control de la PA va a depender de la acción de los sistemas de regulación sobre el gasto cardíaco y/o la resistencia periférica total. La regulación de la PA es un proceso complejo, que está determinado por la acción del sistema nervioso autónomo y los centros de regulación cardiovascular del bulbo, los factores vasodilatadores y vasoconstrictores, y el riñón. Cada uno de estos sistemas actúa de una forma y en un tiempo diferentes. La regulación nerviosa intenta mantener un nivel adecuado de PA mediante la corrección y el reajuste instantáneos de los cambios de PA. Los sistemas humorales participan junto con el sistema nervioso simpático (SNS) en la regulación del tono vasomotor y el calibre de las arterias pequeñas, por lo que son responsables de los cambios de la resistencia periférica a medio plazo. Tanto el SNS como los sistemas humorales participan en la regulación del crecimiento de los distintos tipos de células que componen la pared arterial, que tanta influencia tiene sobre la resistencia periférica. El riñón participa en la regulación de la PA a largo plazo a través del control de la volemia mediante la regulación de la excreción de iones y agua. Además, el SNS y muchos agentes humorales vasoactivos participan también en la regulación de la función renal, siendo responsables indirectos de la acción del riñón en la regulación de la PA.

REGULACIÓN NERVIOSA

La función de la regulación nerviosa (de la PA) es el mantenimiento de niveles normales de presión mediante el reajuste y la corrección inmediata de los cambios que se producen en ella, y su característica es la rapidez en la respuesta, que se produce en pocos segundos. Esta regulación se realiza a través de arcos reflejos que tienen sus receptores en diferentes zonas del sistema cardiovascular; luego la información es conducida al centro de regulación cardiovascular bulbar, donde se elabora una respuesta que a través de las vías eferentes del sistema nervioso autónomo tiende a minimizar el cambio producido en los niveles de PA.

Los reflejos extrínsecos son aquellos mecanismos cuyo origen y sus receptores están fuera del sistema cardiovascular; no regulan en un sentido auténtico la PA, pero producen respuestas que afectan a ésta. Estímulos como el frío, el dolor o la distensión visceral producen cambios en la PA. La sensación de frío en general, y en concreto el llamado test presor del frío (consistente en introducir el brazo en agua helada), produce un aumento de la PA sistólica y diastólica que está mediada por la activación simpática. Asimismo, el dolor moderado produce aumento de la PA, aunque el dolor intenso y prolongado puede producir disminución de la PA.

Áreas centrales de control cardiovascular

El llamado centro de regulación cardiovascular está constituido por zonas difusas que se localizan a ambos lados de la sustancia reticular del bulbo y el tercio inferior de la protuberancia, y recibe aferencias del hipotálamo y la corteza cerebral. Estas zonas se encuentran próximas a las de la regulación de la respiración, lo que justifica la existencia de influencias entre los sistemas cardiovascular y respiratorio. Se han descrito tres áreas en el centro de regulación cardiovascular (Fig. 42.1):

- Área presora, localizada en la zona lateral de la formación reticular, que está integrada por un centro cardioestimulador y otro vasoconstrictor.
- Área depresora, situada en la zona media de la sustancia reticular, que está formada por un centro cardioinhibidor asociado a los núcleos ambiguo y dorsal del vago, y un centro vasodilatador cuyas fibras no se dirigen hacia la médula y los nervios periféricos, sino hacia el centro vasoconstrictor, cuya actividad inhiben.
- Área sensorial del fascículo solitario, localizada en ambos lados de la zona posterior del bulbo y en la parte inferior de la protuberancia. Las neuronas de esta área reciben señales sensitivas de los nervios vagos y glosofaríngeos, y sus vías eferentes modulan las áreas presora y depresora del centro de regulación cardiovascular.

Otras partes del sistema nervioso, como la médula espinal, el hipotálamo y la corteza cerebral también participan en la regulación cardiovascular. La médula integra las respuestas vasomotoras que se producen por la estimulación de los receptores periféricos a la temperatura, al

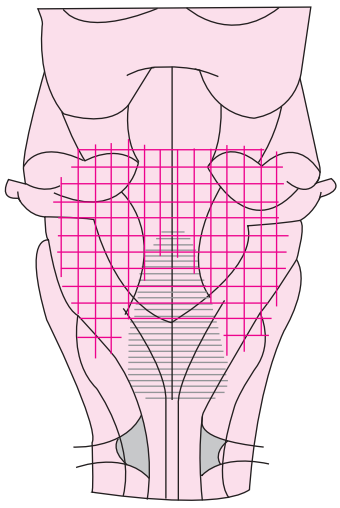


Figura 42.1. Localización de las áreas presora (*cuadrícula*) y depresora (*líneas horizontales*) en el tronco encefálico.

dolor o a la descarga tónica de fibras eferentes simpáticas que produce la constricción tónica de los vasos de resistencia. El hipotálamo modula la actividad de los centros de regulación bulbares. A este nivel se integran las señales cardiovasculares asociadas a estados emocionales, la termorregulación y las señales relacionadas con la actividad y el ejercicio físicos. La corteza cerebral, aunque en menor medida que el hipotálamo, también modula la actividad de los centros de regulación bulbares. La estimulación de ciertas zonas de la corteza motora produce cambios de la presión arterial y vasoconstricción de determinados territorios. Se ha propuesto que las modificaciones cardiovasculares que acompañan a estados de ansiedad o de tipo psicosomático podrían estar mediadas por la influencia de la corteza sobre el centro de regulación cardiovascular. La estimulación de otras zonas del cerebro como el lóbulo temporal anterior, ciertas áreas de la corteza frontal, la amígdala, el septum o el hipocampo, también afectan a la actividad del centro de regulación cardiovascular.

Reflejo barorreceptor

Es el principal mecanismo de ajuste de la PA. El reflejo se inicia por la estimulación de los barorreceptores, que son terminaciones nerviosas sensibles a la distensión de la pared arterial. Estos receptores se encuentran en todos los vasos grandes, pero los más importantes están situados en el seno aórtico, en la bifurcación carotídea y en el cayado aórtico (Fig. 42.2). Desde este último las señales se dirigen hacia el centro cardiovascular del bulbo a través del nervio vago, y las señales procedentes del seno carotídeo a través del nervio de Hering. Los barorreceptores del seno carotídeo comienzan a estimularse a partir de presiones de 50-60 mm Hg, y los del cayado aórtico por encima de 70 mm Hg, lo que indica una mayor sensibilidad de los primeros, probablemente con el objeto de asegurar el mantenimiento del flujo cerebral. La respuesta de mayor eficacia operativa se sitúa entre 80 y 150 mm Hg, que es el rango de variación de presiones más corriente (Fig. 42.3). La respuesta del barorreceptor depende del tipo de estímulo, siendo ésta mayor cuando la presión es pulsátil y más intensa cuanto más grande es la amplitud y la frecuencia de la onda de pulso. La sensibilidad del receptor depende además de la distensibilidad de la pared arterial, siendo menor cuando la pared del vaso es más rígida, hecho que se observa en el envejecimiento y en situaciones como la hipertensión arterial.

En cuanto al modo de actuación, si el estímulo es un incremento de la PA, se producirá una inhibición del área presora y una estimulación del área depresora. Las consecuencias son: la disminución de la frecuencia y la fuerza de contracción del corazón, que reduce el gasto cardíaco; la dilatación venosa, que produce un aumento de la capacitancia y, por ello, una cierta disminución del volumen circulatorio efectivo: y una dilatación de las arteriolas, que produce una disminución de las resistencias periféricas. Todo ello conduce a una disminución de la PA que corrige

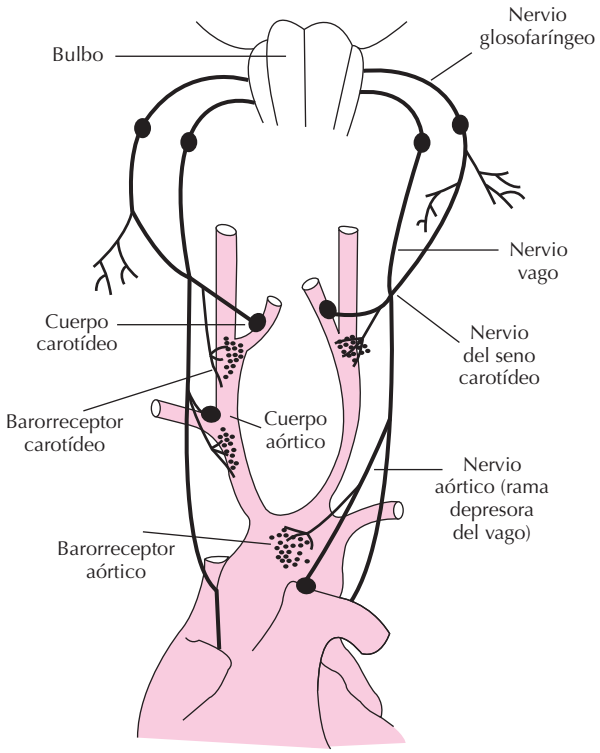


Figura 42.2. Componentes del sistema barorreceptor.

la situación inicial de estimulación de los barorreceptores. Si se produce una disminución de la PA se producirán los efectos opuestos que conducirán al aumento de la PA (Fig. 42.4). Como este sistema se opone tanto a los aumentos como a las disminuciones de la PA, se considera que es un sistema de amortiguación de los cambios de la PA, que tiende a disminuir la variabilidad de ésta. Por ello, a medida que se deteriora la eficacia del reflejo barorreceptor, dicha variabilidad aumenta de manera importante.

Una característica de la respuesta de los barorreceptores es el fenómeno de adaptación, que consiste en la pérdida progresiva de eficacia de su capacidad funcional cuando los receptores se estimulan durante períodos superiores a una o varias horas, de manera que a partir de 24 horas de estimulación la respuesta de los barorreceptores disminuye a la mitad. El fenómeno de adaptación indica que este sistema no es eficaz para un control de regulación de la PA a largo plazo. Por ello, cuando la PA a la que se encuentran sometidos los barorreceptores aumenta de manera permanente, los barorreceptores se reajustan a un nivel más elevado. Por ejemplo, si la PA media cambia de un valor normal de 100 mm Hg a 150 mm Hg durante unos minutos, e incluso horas, los barorreceptores serán eficaces intentando corregir el aumento, pero al cabo de pocos días la eficacia compensadora se habrá reajustado a la nueva cifra media de 150 mm Hg. Sucede el reajuste a la inversa cuando se establece un valor de PA media inferior al normal. Las personas hipertensas, como las hipotensas, tienen sistemas barorreceptores adaptados a las condicio-

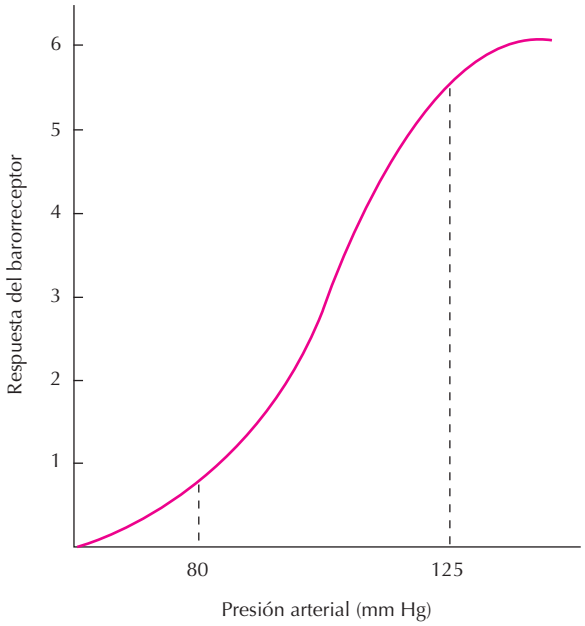


Figura 42.3. Respuesta de los barorreceptores a cambios de la presión arterial.

nes reales de cada individuo, si bien su capacidad amortiguadora no es tan eficaz como en personas normotensas.

Por último, los barorreceptores desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la PA en la parte superior del cuerpo durante los cambios posturales. Cuando una persona está tumbada y se incorpora bruscamente, la PA en la cabeza tiende a disminuir, de forma que de manera instantánea se produce una cierta disminución del aporte de sangre a la cabeza. Este descenso momentáneo de la PA es registrado por los barorreceptores carotídeos, que inmediatamente envían señales al centro de regulación cardiovascular, el cual produce una descarga simpática que tiende a elevar la PA y a compensar la caída en el momento de incorporarse.

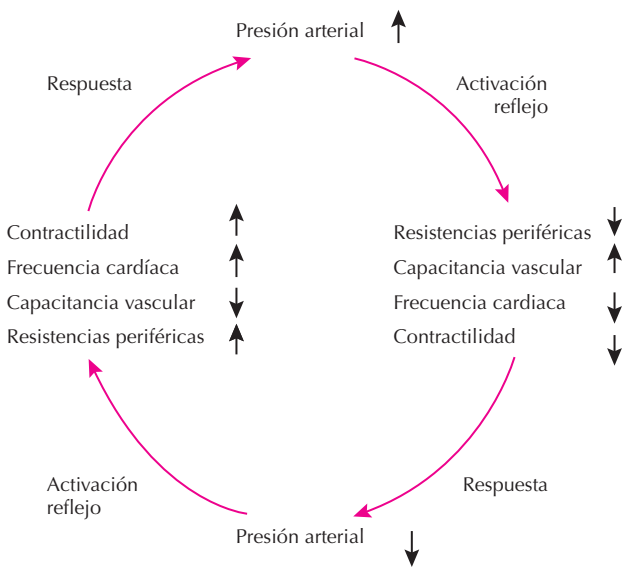


Figura 42.4. Respuestas barorreflejas que se producen ante cambios de la presión arterial.

Reflejo quimiorreceptor

Además del reflejo mediado por los barorreceptores, existe un reflejo mediado por quimiorreceptores que, aunque su función principal está en relación con el control de la respiración, también participa en la regulación nerviosa de la PA. Los quimiorreceptores son células sensibles a la disminución de la presión parcial de oxígeno (PO_2), al aumento de la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) o a la disminución del pH (aumento de hidrogeniones) de la sangre. Existen quimiorreceptores centrales en las mismas regiones donde se localizan las áreas que componen el centro de control cardiovascular en el bulbo y la protuberancia, cuya misión es el control de la respiración a nivel central. Los quimiorreceptores periféricos se encuentran situados en zonas próximas a los barorreceptores en los cuerpos aórticos y carotídeos. Su estimulación produce una señal que circula por los nervios de Hering y vagos hasta el centro de control cardiovascular bulbar. Como los barorreceptores periféricos están situados en una localización de elevada perfusión sanguínea, cuando se produce una disminución de la PA por debajo de 70 mm Hg se produce una disminución del riego en los cuerpos aórticos y carotídeos, de manera que los quimiorreceptores detectan una menor disponibilidad de O_2 y exceso de CO_2 e hidrogeniones. Estos estímulos producen un aumento de la ventilación pulmonar y, además, las señales que se transmiten al centro de regulación cardiovascular provocan una respuesta vasoconstrictora que contribuye a elevar la PA. Si la presión cae a niveles aún más bajos o se produce una grave hipoxia (descenso de la PO_2) o hipercapnia (aumento de la PCO_2), la respuesta vascular se acompaña de un aumento de la frecuencia cardíaca, mediada probablemente por la estimulación de los quimiorreceptores centrales.

Respuesta isquémica central

La respuesta isquémica central se produce cuando el flujo sanguíneo al tronco encefálico es lo suficientemente bajo como para producir isquemia cerebral. En esta situación, que puede ser debida a una caída de la PA por debajo de 50 mm Hg, los mecanismos de regulación nerviosa de la PA mediados por los reflejos barorreceptor y quimiorreceptor, y por los receptores de baja presión, son ineficaces para elevar la PA y la perfusión de las áreas isquémicas. Cuando se produce la isquemia de las áreas del centro de regulación cardiovascular, las propias neuronas que las componen se estimulan mucho y provocan una elevadísima respuesta simpática que incrementa la resistencia periférica y la frecuencia cardíaca hasta niveles

máximos, elevando la PA. Por tanto, a diferencia de los reflejos barorreceptor y quimiorreceptor, y de los receptores de baja presión, que son mecanismos de regulación nerviosa de la PA, la respuesta isquémica central es un mecanismo de emergencia, dependiente del centro cardiovascular bulbar, que protege al SNC de niveles muy reducidos de flujo sanguíneo mediante una marcada elevación de la PA. En esta situación, regiones vasculares como los riñones, el territorio hepatoesplácnico o el músculo esquelético se cierran a la circulación casi completamente. Parece ser que el CO_2 acumulado en esta situación es el mecanismo principal de estimulación del centro de regulación cardiovascular que produce la respuesta simpática.

Reflejos cardiovasculares causados por aumentos de volumen

Son mecanismos reflejos que no se desencadenan como consecuencia de cambios en la PA sistémica, sino por el aumento del volumen circulatorio, que de manera secundaria produce un aumento de la PA.

Reflejos de los receptores de baja presión

Se encuentran situados en regiones de baja presión, las dos aurículas y las arterias pulmonares. Son mecanorreceptores sensibles a la distensión que se estimulan por los aumentos de la PA en las mencionadas regiones, cuyo origen es un incremento del volumen. Su función es minimizar los cambios de la PA debidos al aumento del volumen circulatorio y la respuesta es similar a la producida por los barorreceptores y complementa a la de éstos, haciendo que el control ejercido por reflejos nerviosos sea más eficaz.

Reflejos auriculares que actúan sobre la excreción renal de volumen

La distensión de las aurículas producida por un aumento del volumen tiene varias consecuencias que actúan sobre el control de la función renal. En primer lugar, la distensión de las aurículas produce dilatación refleja de las arteriolas aferentes del glomérulo renal, que produce un aumento de la presión intraglomerular con el consiguiente aumento de la filtración. Además, la distensión de la aurícula envía señales por vía nerviosa al hipotálamo que disminuyen la secreción de la hormona antidiurética. Este efecto hace que disminuya la reabsorción tubular de agua y se produzca un aumento de la diuresis (véase Capítulo 29). Por último la distensión de las aurículas produce la liberación desde el miocardio a la circulación de gránulos de secreción que contienen el péptido natriurético auricular, cuya función es aumentar la excreción de sodio, y por consiguiente de agua, actuando sobre los túbulos renales (véase Capítulo 29). Estos mecanismos que tienen como objetivo principal la regulación del volumen circulatorio, devolviendo éste a valores normales después de un aumento, actúan como mecanismos indirectos de regulación de la PA.

Reflejo auricular de la frecuencia cardíaca

El aumento de la PA auricular causa también un aumento de la frecuencia cardíaca. Si se produce un aumento de volumen circulatorio que causa distensión en la aurícula derecha se distiende también el nodo sinusal, y como consecuencia aumenta la frecuencia cardíaca. Además, la distensión de los receptores auriculares desencadenan el reflejo de Bainbridge; estos receptores transmiten sus señales al centro de control cardiovascular bulbar, provocando una respuesta que produce un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad. Este reflejo tiene una finalidad que no es la regulación de la PA; actúa para evitar que la sangre se acumule en la circulación pulmonar, las aurículas y las venas.

Participación de los nervios y los músculos esqueléticos en la regulación nerviosa de la presión arterial

Como se ha visto anteriormente, el sistema nervioso autónomo es el principal responsable del control nervioso de la PA. Sin embargo en dos situaciones determinadas los nervios esqueléticos también participan en la regulación nerviosa de la PA y del gasto cardíaco, son el reflejo de compresión abdominal y los cambios circulatorios durante el ejercicio.

Cuando se produce un reflejo barorreceptor o quimiorreceptor, y siempre que se produce vasoconstricción mediada por el SNS, se transmiten señales por los nervios y los músculos esqueléticos, y en especial a los músculos abdominales. Como consecuencia el tono de estos músculos aumenta, se comprimen los reservorios de sangre venosa del abdomen y se traslada sangre hacia el corazón. Esta respuesta se denomina reflejo de compresión abdominal, produce un aumento del gasto cardíaco y de la PA y es similar al efecto de constricción venosa producida por el SNS.

El ejercicio dinámico se asocia a un aumento de la actividad del SNS y de las catecolaminas adrenomedulares, lo que produce un aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, venoconstricción y aumento de la PA. Además, cuando se produce la contracción de los músculos esqueléticos en ejercicio se comprimen los vasos sanguíneos (incluyendo los del abdomen), provocando una desplazamiento de sangre hacia el corazón y un aumento del gasto cardíaco y de la PA.

REGULACIÓN RENAL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

El riñón, a través de la regulación del volumen extracelular, desempeña un papel fundamental en la regulación a largo plazo de la PA. Este importante papel regulador ha

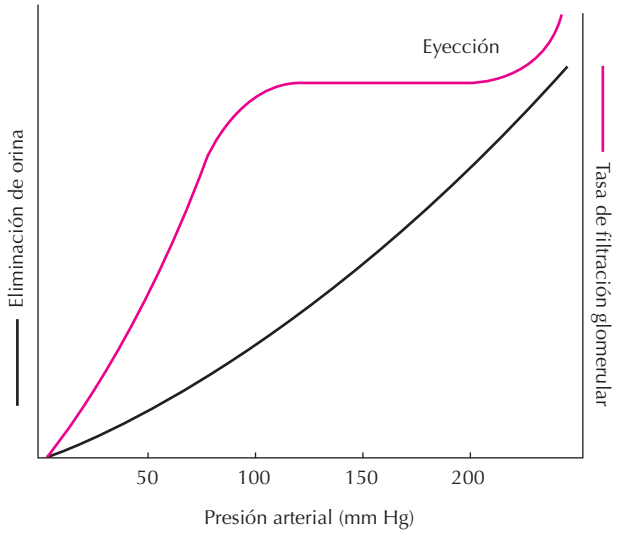


Figura 42.5. Diuresis de presión. Aumenta la excreción de orina cuando aumenta la presión arterial, aunque se mantiene la tasa de filtración glomerular.

sido puesto de manifiesto en numerosas pruebas experimentales y clínicas. Por ejemplo, el deterioro de la función excretora renal se acompaña, en un plazo prolongado, de un aumento de la PA. El aumento de volumen circulatorio como consecuencia de una transfusión sanguínea produce un aumento de la PA; pasado un cierto tiempo, si los sistemas renales de control del volumen extracelular funcionan correctamente, se producirá un aumento de la excreción de líquido, con el consiguiente descenso del volumen circulante y de la PA. Cuando la presión de perfusión renal se eleva experimentalmente por encima de valores normales, se produce como respuesta un aumento de la excreción de líquido por el riñón mediante el llamado mecanismo de diuresis de presión (Fig. 42.5). De manera similar, cuando tiene lugar una elevación de la PA, se produce el consiguiente aumento de la presión de perfusión renal, que origina un aumento de la diuresis y la disminución del volumen circulatorio; éste provoca el descenso del gasto cardíaco y, por tanto, de la PA, que regresará a niveles basales. El fenómeno opuesto también es aplicable. Si se produce una caída prolongada de la PA (por debajo de 50 mm Hg), prácticamente no se excreta orina, lo que ayuda a mantener el gasto cardíaco y la PA. Todos estos mecanismos son relativamente lentos y actúan en un período de tiempo largo.

El proceso de diuresis de presión es complejo y en él participan diversos mecanismos y agentes vasoactivos (véanse los Capítulos de Fisiología renal). Así el aumento de la PA y la presión de perfusión renal produce: 1) un pequeño aumento de la filtración glomerular (que está autorregulada), 2) una disminución de la reabsorción tubular de agua, 3) una disminución de la secreción renal de renina y, por consiguiente, una disminución de la actividad del sistema renina angiotensina que tiene acción presora y antinatriurética. Todo ello conduce a un aumento de la excreción de líquido extracelular y a una reducción de la PA hacia valores basales.

EFECTOS DE LOS SISTEMAS HUMORALES SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL

Probablemente, en un sentido estricto no se puede hablar de una auténtica regulación humoral de la PA, sino más bien de los efectos que diversos factores y agentes humorales ejercen sobre la PA a través de sus acciones sobre el tono vasomotor. La integración de las acciones de los diversos agentes vasoactivos ejerce efectos netos que tienden a elevar o disminuir la PA. Las acciones de estos sistemas pueden durar desde segundos hasta meses, es decir, no se puede hablar, en un sentido ajustado, de un tiempo o período de respuesta determinado. Dichas acciones se ejercen a dos niveles: sobre las resistencias periféricas y por medio de acciones sobre la función renal que tienen consecuencias sobre la volemia y el gasto cardíaco. Los agentes humorales vasoactivos que afectan a la PA son los mismos que se mencionaron en el Capitulo 41 al analizar la regulación humoral de la circulación.

Entre los agentes que tienden a elevar la PA, el sistema renina-angiotensina y las catecolaminas adrenomedulares son los principales factores. El sistema renina-angiotensina es el principal sistema vasoconstrictor y retenedor de sodio y agua a través de las acciones de su principal efector, la angiotensina II. Cuando se produce una activación simpática o una reducción del flujo sanguíneo renal aumenta la secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular, lo cual produce una elevación de la producción de angiotensina I y el paso de ésta a angiotensina II. El papel regulador del sistema renina-angiotensina renal parece ser especialmente relevante en situaciones de disminución importante del volumen sanguíneo, como sucede en la hemorragia o en la deshidratación. Como se menciona en el Capítulo 29, existen sistemas renina-angiotensina locales, y entre ellos es especialmente importante el vascular. La angiotensina II formada en la pared vascular contribuye a elevar las resistencias periféricas, y a largo plazo es un factor de crecimiento de los miocitos de la media; todo ello contribuye a una elevación mantenida de las resistencias periféricas.

Las catecolaminas son secretadas por la médula suprarrenal en respuesta al estrés o como consecuencia de la activación simpática generalizada en el ejercicio o ante un descenso brusco de la PA. Producen un aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, y contribuyen a la elevación de la resistencia periférica. A nivel renal, tanto la activación de los nervios simpáticos renales como las propias catecolaminas producen modificaciones de la hemodinámica intrarrenal, que conducen a la retención de sodio y a la estimulación del sistema renina-angiotensina por estimulación de los receptores β en la arteriola aferen-

te. Todo ello lleva a una vasoconstricción renal que se acompaña de retención de sodio, aumento del volumen circulatorio y, por tanto, del gasto cardíaco y la PA. Por último, tanto el tromboxano A2 como la endotelina 1 y la vasopresina parecen tener una importancia relativa en el control de la resistencia periférica, y sólo en condiciones de producción exagerada de estos factores podrían ser relevantes como responsables de la elevación de la PA.

El óxido nítrico (NO) derivado del endotelio es el principal factor vasodilatador del organismo, y tiende a equilibrar todas las acciones constrictoras, tanto nerviosas como humorales, mediante su acción tónica. Además de su acción para disminuir las resistencias periféricas, participa en la regulación de la hemodinámica renal y en la excreción de sodio, por lo que constituye el principal factor hipotensor. Los otros factores vasodilatadores derivados del endotelio, el factor hiperpolarizante (EDHF) y la prostaciclina, parecen desempeñar un papel muy poco relevante en la regulación de las resistencias periféricas y de la PA. Algunas prostaglandinas, como la PGE_2, podrían también tener un papel menor en la regulación de la PA mediante su acción vasodilatadora y natriurética. Las quininas, que actúan a nivel local, tienen efectos vasodilatadores e inflamatorios. Sus acciones, en general, no son directas sino mediadas por otros agentes como el NO, la prostaciclina y algunas prostaglandinas. Su papel regulador de la resistencia periférica total es poco importante, y quizá puedan tener alguna importancia en la regulación del tono vasomotor local en condiciones determinadas. Es necesario mencionar los péptidos natriuréticos; su principal efecto es el aumento de la excreción de sodio y agua, con la consiguiente disminución del volumen circulatorio. El principal de estos péptidos es el péptido natriurético auricular, ANP, mencionado anteriormente, y también son importantes el BNP y CNP, con acciones natriurética y vasodilatadora más débiles que el primero. Otros péptidos con orígenes diversos, como los péptidos opiáceos, la neurotensina y los péptidos intestinales vasoactivos, con diferentes efectos sobre el tono vasomotor en varios territorios vasculares, no tienen establecida todavía su participación real en la regulación de la PA.

VARIACIONES FISIOLÓGICAS DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Variabilidad de la PA

La presión arterial no es constante ya que presenta variaciones debidas al efecto del ciclo respiratorio, a la oscilación de los sistemas nerviosos de control y a los ritmos de actividad-descanso, por lo tanto tiene variaciones continuas momentáneas y un ritmo circadiano (Fig. 42.6). El ciclo respiratorio da lugar a las denominadas ondas respiratorias de la PA. Estas ondas se deben a las comunicaciones existentes entre el centro respiratorio y el centro de control cardiovascular del bulbo, así como a las variaciones de presión intratorácica asociadas a los movimientos respiratorios, que tienen efectos sobre el retorno venoso y los receptores auriculares. Así, durante la respiración normal la PA aumenta y disminuye entre 4 y 6 mm Hg, y durante la respiración forzada puede oscilar 20 mm Hg.

Cuando se realiza un registro continuo de la PA se observa que además de las pequeñas ondas respiratorias se observan oscilaciones mayores entre 10 y 40 mm Hg, que tienen lugar más lentamente que las anteriores (cada 7 a 10 segundos en el ser humano). Son las ondas vasomotoras debidas a la oscilación de los mecanismos nerviosos de control, principalmente de los reflejos barorreceptor y quimiorreceptor. Si se eleva la presión se excitan los barorreceptores, se inhibe el SNS y unos segundos después se reduce la PA. A su vez, la caída de la PA modifica la estimulación de los barorreceptores, de manera que se vuelve a activar el SNS que eleva la PA de nuevo. Esta elevación inicia una nueva onda vasomotora. El sistema de los quimiorreceptores también puede oscilar y dar lugar a ondas paralelas a las de los barorreceptores. Estas ondas son

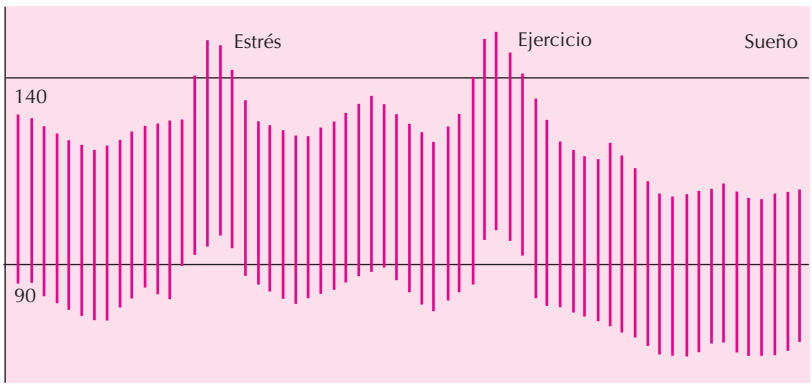


Figura 42.6. Variaciones circadianas de la presión arterial. Efecto del estrés, el ejercicio y el sueño.

incluso más importantes que las dependientes de la oscilación del reflejo barorreceptor a PA medias entre 40 y 80 mm Hg, ya que a estas presiones el control de la PA por los quimiorreceptores es mayor que el de los primeros.

En los períodos de sueño, habitualmente cae la PA, mientras que en los períodos de actividad se eleva. Esta diferencia está relacionada precisamente con la necesidad de mantener la PA más elevada para realizar la actividad física y la ausencia de dicha necesidad en la fase de sueño. El ritmo circadiano de PA se relaciona principalmente con el ritmo circadiano de la actividad simpática adrenérgica tanto nerviosa como adrenomedular. Los períodos de actividad física y vigilia se asocian a una mayor actividad simpática, que produce un aumento de la frecuencia cardíaca y de la resistencia periférica, responsables de la elevación de la PA. Además del ritmo circadiano, la PA sufre fluctuaciones momentáneas que contribuyen a su variabilidad; éstas son debidas principalmente a modificaciones puntuales y agudas de los sistemas nerviosos de regulación, producidas por agentes extrínsecos.

Efectos de los factores ambientales, postura y actividad física

El ritmo circadiano de la PA y sus valores normales están condicionados por factores externos como la edad, el sexo, aspectos socioculturales y otros. Numerosos estudios de población han demostrado que la PA aumenta con la edad. La causa parece ser debida a las alteraciones estructurales y funcionales de la pared arterial asociadas al envejecimiento, que condicionan un aumento de las resistencias periféricas. También el sexo tiene influencia sobre los niveles de PA. Las mujeres, en general, presentan cifras inferiores a las de los varones de la misma edad, hasta alcanzar la menopausia, cuando los valores de PA pueden ser incluso superiores a los de los varones. La causa de esta diferencia parece ser debida a la acción vasodilatadora de los estrógenos, que contribuyen de una manera importante a mantener una resistencia periférica más baja que en los varones.

En cuanto a los factores socioculturales, se ha demostrado que los individuos que viven en sociedades industrializadas o urbanizadas presentan cifras de PA superiores a las de aquellos que viven en países con modos de vida menos urbanizados o industrializados. Probablemente, el modo de vida, el tipo de alimentación (comida rápida más rica en sal, grasas saturadas, hiperproteica) y el mayor estrés, podrían ser la causa de estas diferencias. Cuando los individuos de zonas no industrializadas se trasladan a vivir a estas zonas muestran una clara tendencia a tener cifras de PA más elevadas que antes, e incluso superiores a la población autóctona de países industrializados.

Los cambios posturales pueden afectar de manera importante a las cifras de PA debido a los cambios hemodinámicos y las adaptaciones circulatorias que se producen. Cuando una persona pasa de la posición supina a la ortostática se produce una acumulación momentánea de la sangre en las extremidades inferiores por efecto de la fuerza de la gravedad, que reduce el retorno venoso y, como consecuencia, el gasto cardíaco. Para evitar la consiguiente caída de la PA se produce una activación del barorreflejo que aumenta la frecuencia cardíaca y la vasoconstricción periférica. Esta capacidad de adaptación al cambio postural se ve reducida en el envejecimiento, en el que es relativamente frecuente encontrar la hipotensión ortostática.

Como se ha mencionado anteriormente, el ejercicio modifica necesariamente la PA a través de diversas adaptaciones. Durante el ejercicio, e incluso antes de comenzar éste, se produce una elevación de la actividad simpática nerviosa y adrenomedular que es la causa de un aumento de la frecuencia cardíaca y del retorno venoso, que condiciona un aumento del gasto cardíaco y la elevación de la PA; asimismo, la activación simpática produce un aumento de la resistencia en la mayoría de los territorios vasculares que no están en ejercicio, lo cual contribuye también a mantener la PA elevada.

BIBLIOGRAFÍA

Antonaccio MJ. *Cardiovascular Pharmacology*. New York, Raven Press, 1984.

Carretero OA, Scicli AG. Possible roles of kinins in circulatory homeostasis. *Hypertension* 1981; 3:I4-I12.

Cowly AW. *Vasopressin and cardiovascular regulation. International review of Physiology*. Baltimore, University Park Press, 1982.

Donald DE, Shepherd JF. Autonomic regulation of the peripheral circulation. *Annu Rev Physiol* 1980; 42:429-430.

Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1962; 62:317-325.

Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation:Overallregulation. *Annu Rev Physiol* 1972; 34:13-46.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Cardiac Output and its regulation*. Phyladelphia, W.B. Saunders, 1973.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Dynamics and control of body fluids*. Phyladelphia, W.B. Saunders, 1975.

Guyton AC. *Arterial pressure and hipertension*. Phyladelphia, W.B. Saunders, 1980.

Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Am Heart Association New York 1964*.

Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Cir Res* 1986; 9:483-495.

Kalkkof W. Pressoreceptorische aktions potentiale und blutdruckregulation. *Veh Dttsh Ges Kregilanfforsch* 1975; 23:397-401.

Kreiger EM. Time course of barorreceptor resetting in acute hypertension. *Am J Physiol* 1970; 218:486-491.

Moncada S. Biological importance of prostaciclines. *Br J Pharmacol* 1982; 76:3-31

Navar LG. Renal autorregulation: Perspectives from whole kidney and single nephons studies. *Am J Physiol* 1978; 234: F357.F362.

Peach MJ. Renin angiotensin system: Biochemestry and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1977; 53:101-103.

Randall WC. *Nervous control of cardiovascular function*. New York, Oxford University Press, 1964.

Saltin B, Rowell LB. Functional adaptation to physical activity and inactivity. *Fed Proc* 1980; 39:1506-1513.

Shepherd JT. Reflex control of arterial blood pressure. *Cardiovasc Res* 1982; 16:357-383.

Smith JJ, Kampine JP. Circulation physiology: the essentials. Baltimore, Williams and Wilkins, 1984.

Ziegler MG. Postural Hypotension. *Annu Rev Med* 1980; 31:239-250.

Capítulo 43

Circulación coronaria

Juan Tamargo y Eva Delpón

- Introducción
- Vasos sanguíneos coronarios
- Características de la circulación coronaria
- Determinantes de las demandas miocárdicas de oxígeno
- Factores que regulan el flujo coronario
- Control de las resistencias vasculares coronarias
- Isquemia cardíaca: concepto y consecuencias
- Cardiopatía isquémica
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La circulación coronaria presenta varias características que la diferencian de otras circulaciones regionales. En primer lugar, el corazón presenta un metabolismo fundamentalmente aeróbico, por lo que el aporte coronario de O_2 al miocardio debe de ser constante. Además, las arterias coronarias irrigan el miocardio, que es el órgano que genera la presión arterial y determina el flujo sanguíneo en los distintos tejidos del organismo. Por último, la obstrucción de las arterias coronarias por una placa de ateroma, un trombo o un aumento del tono coronario (vasoespasmo) conduce a un desequilibrio entre el aporte coronario y las demandas miocárdicas de O_2 (MVO_2), denominado *cardiopatía isquémica*, que representa la principal causa de mortalidad en los países más avanzados.

VASOS SANGUÍNEOS CORONARIOS

El flujo sanguíneo coronario se realiza a través de las arterias coronarias principales, izquierda (ACI) y derecha (ACD), que nacen de los senos de Valsalva, situados inmediatamente por detrás de las valvas derecha e izquierda, respectivamente, de la válvula aórtica (Fig. 43.1). Ambas arterias discurren inicialmente por la superficie epicárdica del corazón.

La ACI discurre unos 0.5-2 cm entre la arteria pulmonar y la aurícula izquierda antes de bifurcase en dos grandes ramas, la descendente anterior y la circunfleja izquierda. La rama descendente anterior desciende por el surco interventricular anterior, suele rodear la punta cardíaca y asciende por la cara posterior, mientras que la rama circunfleja recorre el surco AV izquierdo y dobla hacia la izquierda y hacia atrás. Ambas ramas dan origen a arterias marginales que irrigan la aurícula izquierda, la porción anterior del tabique interventricular, la cara anterior de ambos ventrículos y la pared lateral del ventrículo izquierdo.

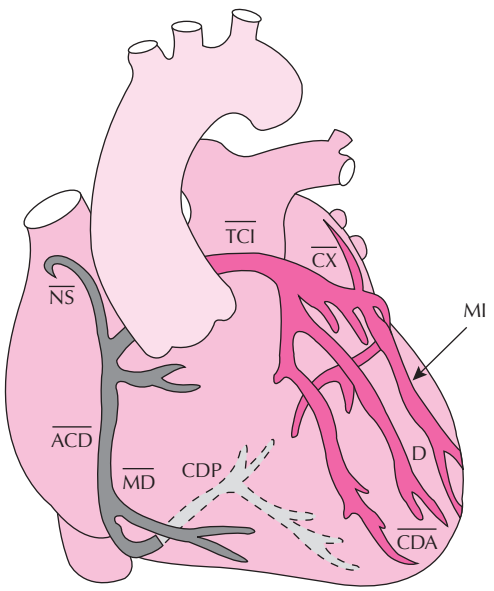


Figura 43.1. Arterias coronarias normales. Dominancia derecha. ACD, arteria circunfleja derecha; CDP, coronaria descendente posterior; MD, marginal derecha; MI, marginal izquierda; TCI, tronco coronario izquierdo; NS, nodo sinusal; CDA, coronaria descendente anterior; CX, circunfleja.

La ACD discurre inicialmente entre la arteria pulmonar y la aurícula derecha, continúa por el surco auriculoventricular (AV), donde pasa a denominarse arteria circunfleja derecha, y se divide en dos ramas: la marginal derecha, que irriga la parte lateral del ventrículo derecho, y la interventricular posterior, que irriga la parte posterior de los ventrículos. Cuando la dominancia es derecha, lo que ocurre en el 90% de los casos, de la ACD nace la arteria coronaria descendente posterior, que corre por el surco interventricular posterior y emite colaterales que irrigan la cara inferior de ambos ventrículos y la parte posterior del tabique interventricular. En un 10% de los pacientes, ambas estructuras se irrigan por la arteria circunfleja izquierda (dominancia izquierda). La porción más interna del endocardio puede nutrirse directamente de la sangre que contienen las cavidades cardíacas.

El nódulo sinoauricular recibe su sangre en el 55% de los casos de una rama de la ACD y en el 45% de una rama de la arteria circunfleja izquierda; esta arteria también aporta la sangre a la musculatura auricular y al tabique interauricular. El nódulo AV está irrigado en el 90% de los casos por una rama posterior de la ACD; en el 10% restante se irriga por la arteria circunfleja izquierda. Esta arteria irriga también el fascículo de His, así como la parte proximal de sus ramas derecha e izquierda, mientras que la parte distal la irrigan ramas de la arteria descendente anterior.

Desde el punto de vista funcional, en las arterias coronarias podemos distinguir (Fig. 43.2): a) una porción subepicárdica, que discurre por la superficie cardíaca, formada por arterias musculares conductoras de baja resistencia. b) las arterias marginales, que penetran en ángulo recto en el interior del músculo cardíaco al que irrigan. Estas arterias se van ramificando de forma progresiva hasta alcanzar el endocardio, por lo que casi el 75% de las resistencias vasculares coronarias está determinado por los vasos cuyo diámetro interno es menor de 150 μm. c) Una alta densidad de capilares (2500-4000 capilares/mm^2), de los que el 60-80% están abiertos, por lo que la distancia existente entre capilares y miocitos cardíacos es de tan sólo 10 μm (muy inferior a los 40-70 μm que existen en otros tejidos). Ello asegura el rápido intercambio por difusión de gases (O_2, CO_2) y nutrientes entre los capilares y las células cardíacas.

Circulación colateral

En el corazón no existen conexiones anastomóticas entre los grandes troncos arteriales, pero sí entre las arteriolas de 20-150 μm de diámetro de las arterias coronarias derecha e izquierda o entre ramas de cada una de ellas (p. ej., entre las arterias interventriculares y las circunflejas),

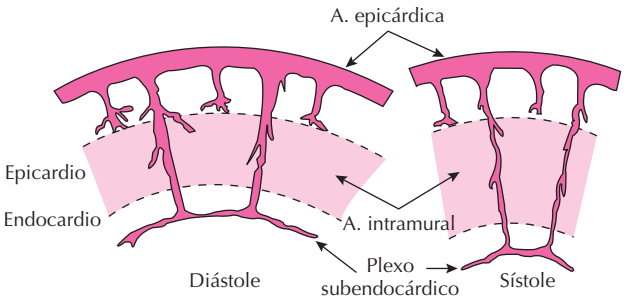


Figura 43.2. Corte transversal de la pared del ventrículo izquierdo en sístole y diástole mostrando la distribución de la red vascular coronaria a nivel epicárdico, intramiocárdico y subendocárdico.

sin que existan capilares intermedios. En condiciones fisiológicas, la circulación coronaria es terminal y la circulación colateral no tiene ninguna función. Sin embargo, cuando existe una obstrucción parcial de una arteria coronaria epicárdica, se crea un gradiente de presión entre los extremos proximal y distal a la obstrucción, que facilita el flujo sanguíneo a través de los vasos colaterales provenientes del propio vaso o de vasos vecinos, que va a perfundir y a preservar la función del territorio irrigado por la arteria obstruida. La circulación colateral es muy variable, existiendo marcadas diferencias interindividuales; a pesar de ello, el 90% de las personas tiene circulación colateral o es capaz de desarrollarla si la obstrucción de las arterias coronarias se produce lentamente. Se discute si el ejercicio físico ayuda a desarrollar la circulación colateral.

Venas

Las *venas coronarias* se distribuyen en dos sistemas principales. Las que corren conjuntamente con las arterias coronarias descendentes anterior y posterior y circunflejas llevan la mayor parte de la sangre del ventrículo izquierdo y desembocan en la parte inferior de la aurícula derecha a través del seno coronario. Un segundo grupo lo forman las venas que drenan directamente en las cámaras cardíacas. Este es el caso de las venas cardíacas anteriores, que corren por la cara anterior del corazón y drenan gran parte de la sangre procedente del ventrículo derecho directamente a la aurícula derecha y las venas de Thebesio, que drenan en las distintas cámaras cardíacas.

CARACTERÍSTICAS DE LA CIRCULACIÓN CORONARIA

El corazón es un órgano aeróbico, es decir, depende casi exclusivamente de la fosforilación oxidativa para la generación de la energía (ATP) necesaria para mantener la contracción cardíaca. Para ello, utiliza como sustratos ácidos grasos (70%), glucosa y ácido láctico (25-30%) y, en menor proporción, cuerpos cetónicos y aminoácidos. Esta característica explica el gran número de mitocondrias presentes en los miocitos cardíacos. La formación de ATP depende del aporte continuo de O_2 por el flujo sanguíneo coronario (FSC), y la determinación de las MVO_2 equivale a una medida exacta de su metabolismo total. En condiciones de hipoxia o de isquemia, el corazón puede utilizar la glucólisis anaerobia para la producción de ATP, lo que conlleva un excesivo consumo de glucosa y la producción de altas cantidades de ácido láctico, que podría ser uno de los mediadores del dolor cardíaco de origen isquémico (angina de pecho).

El FSC total es de 250-300 mL/min (60-80 mL/min/100 g de tejido), equivalentes al 5% del volumen minuto cardíaco. Pero lo más característico de la circulación coronaria es que debido a los altos requerimientos metabólicos del corazón, debe aportar más O_2 por gramo de tejido que el que recibe el músculo esquelético durante un ejercicio físico. En condiciones basales, el consumo miocárdico de O_2 es de 8-15 mL/min/100 g de tejido, pero aumenta hasta 25-40 mL/100 g/min durante el ejercicio. Es decir, aunque el corazón representa el 0.3% del peso corporal, consume el 7% del O_2 del cuerpo en reposo. Por otro lado, la sangre venosa del seno coronario tiene una presión parcial de O_2 (P_{O2}) de 2.7 kPa, lo que indica que el músculo cardíaco extrae más del 75% del O_2 de la sangre en condiciones de reposo y puede obtener poco O_2 adicional a partir de la sangre de las coronarias. La naturaleza fundamentalmente aeróbica del metabolismo cardíaco y la limitada capacidad del corazón para extraer energía de la glucólisis anaerobia, explica por qué: a) existe una estrecha correlación entre el trabajo cardíaco realizado y las MVO_2, y b) el aumento de las MVO_2 conlleva un aumento paralelo del FSC.

DETERMINANTES DE LAS DEMANDAS MIOCÁRDICAS DE OXÍGENO

Tres son los factores que regulan las MVO_2: la frecuencia y la contractilidad cardíacas y la tensión de la pared ventricular, que es la fuerza o estrés al que está sometida la pared ventricular durante el periodo de eyección sistólico (Fig. 43.3). De acuerdo a la Ley de Laplace, la tensión parietal es una función directa del radio del ventrículo y de la presión intraventricular, y está relacionada inversamente con el grosor ventricular ($T = P \times r/2h$). Por tanto, la tensión parietal depende de la presión que distiende al ventrículo antes de contraerse (precarga) y de la fuerza contra la que se contrae el ventrículo (poscarga). En la práctica, ambos parámetros equivalen a la presión diastólica final ventricular izquierda y a las resistencias vasculares periféricas, respectivamente. Un aumento de cualquiera de estos tres factores (frecuencia, contractilidad y tensión de la pared ventricular) incrementa las MVO_2. El ejercicio físico y el aumento del tono simpático (emocio-

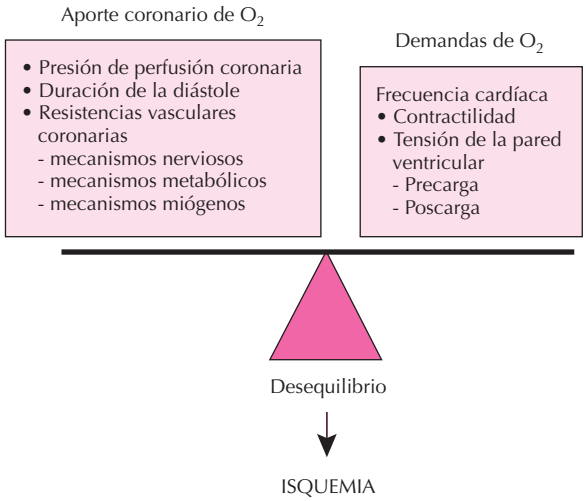


Figura 43.3. Factores que determinan el aporte coronario de O_2 y las demandas miocárdicas de O_2. El desequilibrio entre estos factores produce una cardiopatía isquémica.

nes, estrés) aumentan la frecuencia, la contractilidad y las MVO_2, facilitando la aparición de fenómenos de isquemia cardíaca. Por el contrario, los antagonistas de los receptores β_1-adrenérgicos o de la entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo-L (calcioantagonistas) reducen la contractilidad, la frecuencia y las MVO_2, por lo que se utilizan en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

FACTORES QUE REGULAN EL FLUJO CORONARIO

Tres son también los factores que regulan el FSC (Fig. 43.3):

a) El principal factor es la presión de perfusión coronaria, determinada por la diferencia existente entre la presión diastólica en la raíz de la aorta, generada por el propio corazón, y la presión diastólica final del ventrículo izquierdo. Durante la diástole, cuando la válvula aórtica está cerrada, la presión diastólica aórtica se transmite libremente desde los senos de Valsalva dilatados a todo el árbol coronario, por lo que el FSC sigue los cambios de la presión aórtica. Por tanto, una reducción marcada de la presión arterial disminuye el flujo coronario, pudiendo llegar a producir un cuadro de isquemia cardíaca.

b) La duración de la diástole, ya que como veremos éste es el momento del ciclo cardíaco en el que se produce el mayor aumento del FSC. La taquicardia disminuye el aporte coronario de O_2 al acortar la duración de la diástole y aumenta las MVO_2, por lo que podría facilitar la aparición de cuadros de isquemia cardíaca.

c) Las resistencias vasculares coronarias, que están reguladas por factores intrínsecos (nerviosos, endoteliales, metabólicos) y extrínsecos (compresión mecánica de los vasos intramiocárdicos durante la sístole).

Variaciones del flujo coronario durante el ciclo cardíaco

El FSC presenta importantes variaciones durante el ciclo cardíaco (Fig. 43.4). En la arteria coronaria izquierda, el FSC disminuye durante la sístole, e incluso cesa durante la fase de contracción isovolumétrica, ya que en este momento la contracción del músculo ventricular y el aumento de la presión intraventricular comprimen las arteriolas de resistencia. Sin embargo, al comienzo de la diástole el FSC aumenta bruscamente y, posteriormente, disminuye lentamente siguiendo los cambios de la presión aórtica. Por tanto, el 80% del FSC del ventrículo izquierdo tiene lugar durante la diástole. El flujo sanguíneo en la ACD muestra un patrón similar, pero debido a que durante la sístole la presión intraventricular derecha es muy inferior a la izquierda, la perfusión del ventrículo derecho no disminuye durante la fase de contracción isovolumétrica (Fig. 43.4).

De todo lo anterior se deduce que el FSC disminuye en aquellas situaciones en las que se acorta el intervalo diastólico (taquiarritmias), cuando aumenta la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (insuficiencia cardíaca) o cuando disminuye de forma importante la presión arterial.

Variaciones regionales del flujo coronario

También existen importantes cambios en el FSC a través de la pared ventricular durante la sístole. De hecho, los vasos subendocárdicos son comprimidos por la contracción mecánica del músculo cardíaco y por la sangre que llena la cavidad ventricular más que los vasos subepicárdicos. Sin embargo, en condiciones normales, los vasos subendocárdicos presentan diversos mecanismos que permiten compensar la reducción del aporte coronario de O_2 durante la sístole. Así: a) los vasos subendocárdicos forman un plexo (véase Fig. 43.2), y se observa que el flujo coronario subendocárdico aumenta durante la diástole más que el epicárdico, lo que sugiere que el tono de las arteriolas de resistencia es menor en el subendocardio que en el epicardio. b) El endocardio presenta mayores niveles de mioglobina, capaz de almacenar O_2 durante la sístole y de liberarlo durante la diástole; ello permite que los miocitos subendocárdicos reciban un aporte de O_2 adecuado a pesar de que el FSC disminuye durante la sístole. c) La liberación de óxido nítrico (NO) y adenosina durante la hiperemia reactiva también es mayor en los vasos subendocárdicos que en los subepicárdicos.

Sin embargo, en presencia de una placa de ateroma (que ocluye la luz de una arteria coronaria epicárdica), cuando aumenta la presión diastólica ventricular o disminuye el intervalo diastólico (taquicardia), el lecho vascular subendocárdico está dilatado al máximo y presenta una disminución de su reserva coronaria. En estas circunstancias, la lesión cardíaca producida por la isquemia es mayor a nivel subendocárdico que a nivel epicárdico.

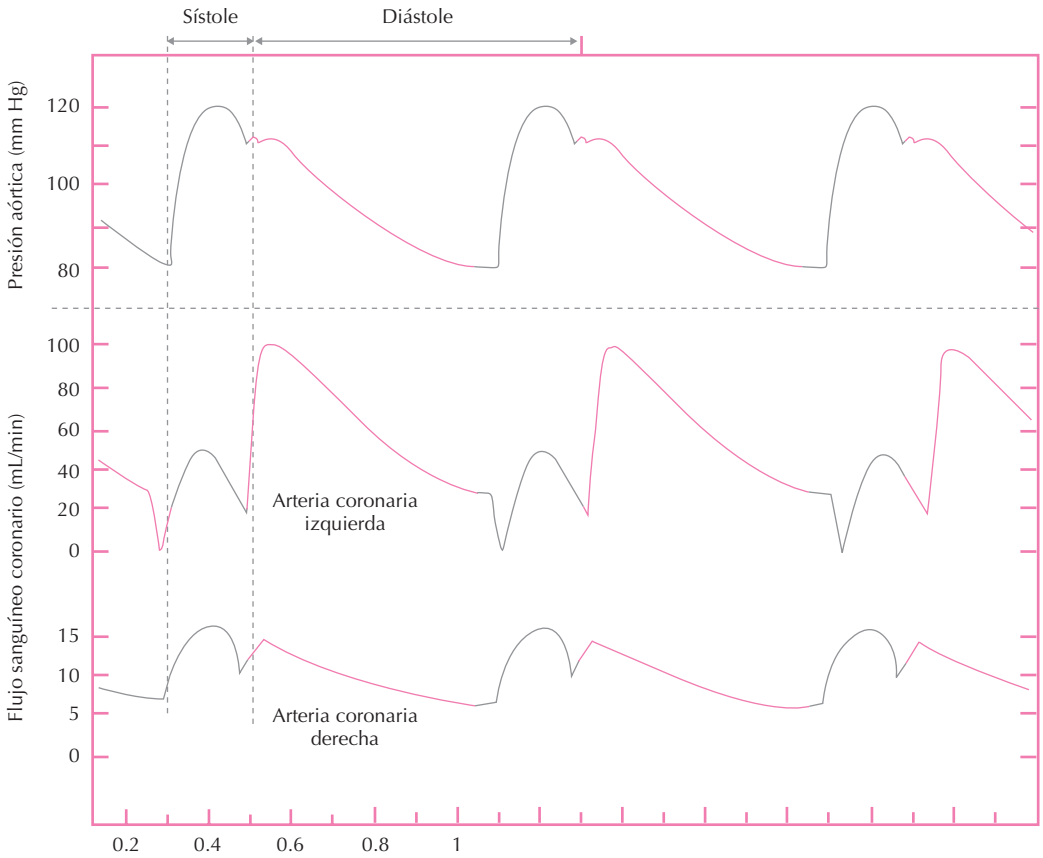


Figura 43.4. Relación entre presión arterial y el flujo sanguíneo en la arteria coronaria izquierda y derecha. Obsérvese que el flujo en la arteria coronaria izquierda se produce fundamentalmente durante la diástole.

CONTROL DE LAS RESISTENCIAS VASCULARES CORONARIAS

Las arteriolas de resistencia coronarias (diámetro < 250 µm) están reguladas por mecanismos nerviosos, metabólicos y miógenos. El papel de estos mecanismos varía según el diámetro vascular, de tal forma que los mecanismos metabólicos predominan en las arteriolas cuyo diámetro es < 50 µm, los miógenos en las de 50-100 µm de diámetro y la vasodilatación inducida por mecanismos nerviosos en las de > 100-150 µm de diámetro. Todos estos mecanismos de control permiten ajustar de forma muy precisa el flujo coronario a las MVO_2. A continuación analizaremos los mecanismos que regulan las resistencias vasculares coronarias.

Factores nerviosos. Los vasos coronarios reciben una densa inervación simpática y parasimpática. Sin embargo, el resultado final de la estimulación nerviosa es la resultante de una acción directa sobre los vasos coronarios y de una acción indirecta sobre la actividad cardíaca. La noradrenalina liberada desde los terminales nerviosos simpáticos cardíacos estimula los receptores α-vasoconstrictores y β-vasodilatadores. Los receptores α_1/α_2- y β_1-adrenérgicos predominan en las arterias coronarias de conductancia y los β_2-adrenérgicos en las arterias de resistencia. En corazones inervados, la administración de un bloqueante α_1-adrenérgico (fentolamina) disminuye las resistencias vasculares coronarias hasta en un 25%, lo que confirma que el aumento del tono α-adrenérgico produce un efecto directo vasoconstrictor. Por otro lado, las catecolaminas liberadas desde los terminales nerviosos simpáticos (noradrenalina) y desde la médula suprarrenal (adrenalina) estimulan los receptores β_1-adrenérgicos cardíacos, aumentando la frecuencia, la contractilidad, las MVO_2 y los receptores β_2-vasculares, produciendo un efecto vasodilatador coronario. El resultado final de todos estos efectos contrapuestos es que el aumento del tono simpático aumenta el FSC total, pero este aumento es inferior al producido en las MVO_2. Es decir, la estimulación simpática produce un desequilibrio entre el aporte coronario de O_2 y las MVO_2 que facilita la aparición de cuadros de cardiopatía isquémica.

Los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos reducen el FSC, pero este efecto no es debido al predominio del tono α_1-vasoconstrictor, sino a que reducen la frecuencia, la contractilidad y las MVO_2. El tabaco y el frío aumentan el tono α-adrenérgico vasoconstrictor y producen vasoconstricción coronaria. El reflejo carotídeo qui-

miorreceptor y el reflejo barorreceptor producido en respuesta a una reducción de la presión arterial también producen vasoconstricción coronaria.

Las terminaciones nerviosas simpáticas también almacenan y liberan otros neurotransmisores vasoconstrictores (neuropéptido Y, ATP). En las arterias coronarias también existen terminaciones nerviosas sensoriales que contienen dos péptidos vasodilatadores, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

La estimulación de los terminales parasimpáticos libera acetilcolina, que interactúa con receptores M2 muscarínicos de las células endoteliales y estimula la liberación de NO, que produce un efecto vasodilatador coronario. Además, la estimulación vagal reduce la contracción y la frecuencia cardíacas, así como las MVO_2.

Regulación miogénica. Autorregulación del flujo coronario

En condiciones normales, variaciones de la presión arterial en un rango comprendido entre 70 y 150 mm Hg producen cambios transitorios en el FSC, que rápidamente retorna a los valores normales. Este fenómeno, denominado *autorregulación coronaria* (curva *a* en la Fig. 43.5), es debido a que cuando la presión arterial aumenta en ese rango de valores las resistencias vasculares coronarias disminuyen, mientras que cuando existe una respuesta vasodilatadora excesiva, el aumento de la presión de perfusión distiende el músculo liso de la capa media de los vasos de resistencia, que responden produciendo una respuesta vasoconstrictora que normaliza el FSC (*efecto Bayliss*). La autorregulación puede estar mediada por la liberación de mediadores vasodilatadores, como el NO o la adenosina. También se han implicado mecanorreceptores que modulan la actividad de diversos canales iónicos en el endotelio y en el músculo liso vascular, produciendo su contracción o relajación.

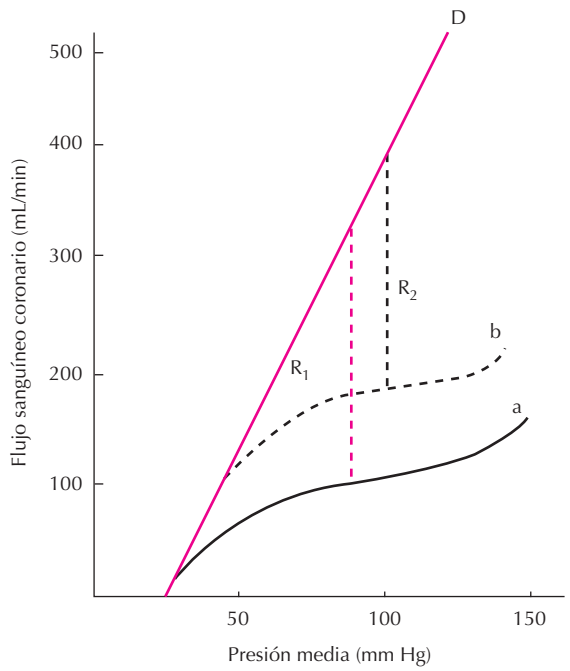


Figura 43.5. Reserva coronaria *a*) en condiciones normales y *b*) en presencia de hipertrofia cardíaca.

Cuando la presión de perfusión cae por debajo de 60 mm Hg, aunque los vasos coronarios estén dilatados al máximo, la autorregulación desaparece y el corazón es incapaz de mantener el flujo coronario adecuado. Por ello, en presencia de un choque cardiogénico (que aparece cuando el área de infarto de miocardio supera el 40% de la masa ventricular), pequeños descensos de la tensión arterial suprimen el fenómeno de autorregulación, reducen la circulación colateral de la zona preinfarto y aumentan el área de infarto.

Papel del endotelio vascular. El endotelio regula el tono vascular coronario al liberar sustancias vasodilatadoras (NO, factor hiperpolarizante, prostaglandina I_2 o PGI_2) y vasoconstrictoras (angiotensina II, endotelina o ET-1, tromboxano A2, serotonina). El NO estimula la guanilil-ciclasa y aumenta la síntesis de 3′,5′-monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), que reduce la concentración de Ca^{2+} intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) y produce un potente efecto vasodilatador coronario a la vez que inhibe la agregación plaquetaria. Las fuerzas físicas (cizallamiento) y el aumento del flujo sanguíneo aumentan la liberación de NO. Durante el ejercicio aumenta el FSC, que induce la síntesis y liberación de NO desde las células endoteliales a través de la activación de canales de K^+ sensibles a ATP (K_{ATP}). La activación de estos canales hiperpolariza el potencial de membrana de las células de músculo liso vascular, inhibe la entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo-L y disminuye la $[Ca^{2+}]_i$, produciendo una vasodilatación coronaria. En pacientes con cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes o insuficiencia cardíaca disminuye la vasodilatación mediada a través de la liberación de NO por el endotelio (*disfunción endotelial*), a la vez que se potencia la respuesta a los mediadores vasoconstrictores.

En condiciones fisiológicas, la acetilcolina estimula receptores muscarínicos en las células endoteliales y libera NO, que produce vasodilatación coronaria. Sin embargo, en pacientes con cardiopatía isquémica, que presentan una disfunción endotelial, la acetilcolina estimula directamente los receptores muscarínicos M3 del músculo liso produciendo una marcada respuesta vasoconstrictora. Otros mediadores vasoactivos (trombina, serotonina, ADP, histamina y bradiquinina) o el incremento del FSC también pueden producir una respuesta vasodilatadora mediada a través de la liberación de NO por las células endoteliales. La PGI_2 es otro vasodilatador coronario, producido en las células endoteliales a través de la vía de la ciclooxigenasa, cuyos niveles aumentan en pacientes con cardiopatía isquémica. Por otro lado, el endotelio libera ET-1 que podría, a través de la estimulación de los receptores ETA y ETB del músculo liso vascular, producir un marcado

aumento del tono vascular (vasoespasmo) coronario y reducir el FSC.

Factores metabólicos

Ya hemos mencionado que el corazón es un órgano que realiza un metabolismo fundamentalmente aerobio, por lo que el FSC aumenta cuando lo hacen las MVO_2 y esta correlación persiste incluso en el corazón desnervado, lo que confirma que los factores metabólicos desempeñan un papel más importante que los nerviosos en el control del tono coronario.

Cuando aumentan las MVO_2 se producen metabolitos vasodilatadores que reducen las resistencias vasculares coronarias y aumentan el FSC. Aunque los mediadores que acoplan las MVO_2 y el FSC no son bien conocidos, se ha propuesto que la *adenosina* podría desempeñar un importante papel. Este nucleósido cíclico se libera cuando disminuyen el FSC o la P_{O2} en la sangre arterial coronaria (isquemia, hipoxia, hiperemia reactiva) y cuando aumenta el metabolismo cardíaco. En estas circunstancias, el ATP celular se degrada en adenosina 5′-monofosfato y ésta en adenosina, que se libera desde las células cardíacas y estimula sus receptores A1 vasculares. Ello inhibe la entrada del Ca^{2+} a través de los canales tipo L, a la vez que aumenta la conductancia al K^+ en las células musculares lisas vasculares; el resultado es una hiperpolarización del potencial de membrana, una reducción de la $[Ca^{2+}]_i$ y la vasodilatación de las arteriolas coronarias de menos de 50 µm de diámetro. Por el contrario, una disminución en las MVO_2 reduce la liberación de adenosina y aumenta las resistencias vasculares coronarias.

Otros factores que podrían participar en la regulación del tono vascular coronario y de la hiperemia reactiva son la PGI_2 y la bradiquinina, la reducción de la P_{O2} y el aumento de la presión parcial de CO_2 (P_{CO2}), los iones hidrógeno (acidosis), los iones potasio y el NO. Es posible que en condiciones fisiológicas el O_2 que difunde a través de la pared vascular pueda regular el tono del músculo liso del esfínter precapilar, de tal forma que la disminución de la P_{O2} relaja este esfínter y aumenta el número de capilares perfundidos. Además, la disminución de la P_{O2}, la acidosis y el aumento de la P_{CO2} producidos por la isquemia cardíaca activan-abren los canales K_{ATP} y sensibilizan a las arterias coronarias a las acciones vasodilatadores de la adenosina. Aunque no está claro cuál es la causa de la apertura de estos canales, se ha propuesto que en ella participan la adenosina y el NO. También existen mecanorreceptores en las arterias coronarias que, en respuesta a cambios del flujo, activan canales de K^+, produciendo una hiperpolarización del potencial de membrana y vasodilatación arteriolar.

La reserva coronaria

Durante el ejercicio físico intenso, las MVO_2 aumentan y el FSC puede incrementarse hasta 4-6 veces, desde su valor basal de 70-80 (250-300 mL/min) hasta 400 mL/100 g/min (1-1.6 L/min), observándose que este aumento se asocia a una reducción de las resistencias periféricas de hasta un 20% sobre el nivel basal. Por el contrario, la disminución del trabajo cardíaco aumenta las resistencias coronarias y disminuye el FSC.

La diferencia existente entre el FSC en reposo y el observado tras la administración de sustancias vasodilatadoras (adenosina, dipiridamol), la realización de un ejercicio físico intenso o la estimulación cardíaca rápida con un marcapaso se denomina *reserva coronaria*. Es decir, la reserva coronaria es la capacidad de los vasos coronarios para aumentar el aporte de O_2 cuando aumentan las MVO_2. La reserva coronaria es menor en el subendocardio, que está ya parcialmente vasodilatado en condiciones basales, que en el subepicardio. La Figura 43.5 muestra la relación existente entre el FSC y la presión arterial media. Podemos ver que cuando la presión arterial se encuentra entre 70 y 150 mm Hg el FSC apenas se modifica como consecuencia del fenómeno de autorregulación. Cuando este fenómeno se pierde, los vasos se comportan como un tubo rígido y la relación flujo-presión se hace lineal (línea D), ya que el árbol coronario está dilatado al máximo. La diferencia entre el flujo autorregulado (a) y el FSC máximo (d) representa la reserva coronaria. En presencia de hipertrofia cardíaca (p. ej., en pacientes hipertensos) el FSC basal es mayor (b) que en el miocardio normal (a), por lo que la reserva coronaria disminuye (Fig. 43.5).

Hiperemia reactiva

La oclusión transitoria de una arteria coronaria va seguida de un marcado aumento del FSC por encima del nivel control, fenómeno al que se denomina *hiperemia reactiva*. La diferencia entre el FSC en reposo y el flujo máximo durante la hiperemia reactiva es una medida de la reserva coronaria. La hiperemia reactiva se relacionó con la producción de metabolitos vasodilatadores, principalmente la adenosina, por las células cardíacas durante la isquemia. Sin embargo, el bloqueo de las acciones vasodilatadoras coronarias de la adenosina con teofilina no reduce el FSC ni previene la dilatación coronaria que acompaña al aumento del trabajo cardíaco o a la isquemia cardíaca, lo que sugiere que otros factores metabólicos participan en el aumento del FSC observado en estas circunstancias.

ISQUEMIA CARDÍACA: CONCEPTO Y CONSECUENCIAS

La isquemia implica una reducción en el aporte de O_2 y nutrientes al miocardio, producida como consecuencia de una reducción del FSC. Es, por tanto, una situación muy distinta de la hipoxia, que se caracteriza por una reducción de la tensión parcial de O_2, a pesar de una perfusión coronaria adecuada.

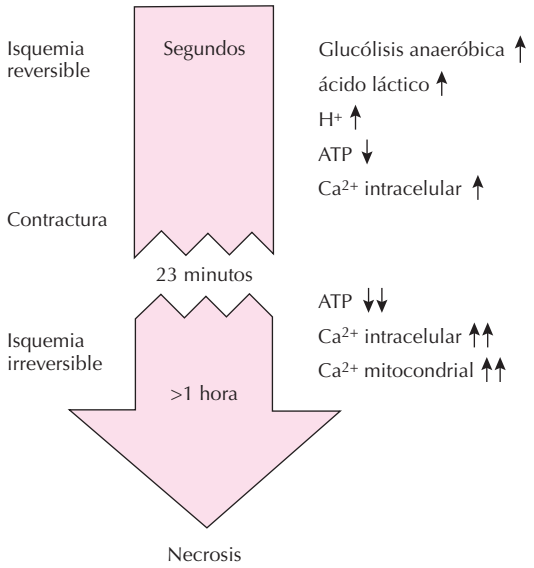


Figura 43.6. Consecuencias metabólicas y mecánicas de la isquemia cardíaca.

La isquemia cardíaca produce importantes efectos metabólicos, mecánicos y eléctricos, que dan lugar primero a un cuadro doloroso (angina de pecho) y, por último, a la necrosis de las células cardíacas (infarto de miocardio) (Fig. 43.6). Los *efectos metabólicos* son los primeros en aparecer y se caracterizan por una rápida y marcada inhibición de la fosforilación oxidativa, que disminuye los niveles cardíacos de ATP, creatina fosfato y ácido pirúvico, y un aumento de la glucólisis anaerobia y de la producción local de ácido láctico. El rápido aumento de ácido láctico, la disminución del pH y, probablemente, la presencia de otros metabolitos, inhiben el ciclo glucolítico a nivel de la fructosa-6-fosfato y, por tanto, la glucólisis anaeróbica. Además, la isquemia aumenta la producción de radicales libres de oxígeno, que inactivan el NO y producen vasoconstricción coronaria y alteran la permeabilidad del sarcolema aumentando la entrada de Ca^{2+} y la concentración intracelular y mitocondrial de este catión. La sobrecarga de Ca^{2+} inhibe aún más la síntesis mitocondrial de ATP y acelera la progresión hacia la necrosis celular. La isquemia también produce la liberación celular de serotonina, histamina o bradiquinina, que junto al ácido láctico podrían estimular terminaciones nerviosas y producir el dolor (angina de pecho) característico de la isquemia miocárdica.

La isquemia también produce una *disminución de la contractilidad* en las zonas afectadas, que se manifiesta en forma de hipocinesia o discinesia. Si la isquemia es importante, esta depresión de la contractilidad conduce a una disminución del volumen minuto cardíaco y a un cuadro de insuficiencia cardíaca. La isquemia produce, primero, una alteración de la función diastólica, que disminuye la velocidad de relajación y aumenta la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (y las MVO_2); posteriormente, disminuye la función sistólica y, por último, si la isquemia es muy marcada, la contracción cesa (acinesia). Además, la reducción de los niveles de ATP y la acumulación intracelular de Ca^{2+} pueden conducir a una contractura del músculo cardíaco. Como hemos visto en el Capítulo 36, la relajación cardíaca es un proceso activo que conlleva la activación de las ATP-asa Ca^{2+}-dependientes del retículo sarcoplásmico y del sarcolema encargadas de reducir la $[Ca^{2+}]_i$. Dado que la isquemia reduce los niveles cardíacos de ATP es lógico que la función diastólica sea mucho más sensible a la isquemia que la función sistólica cardíaca. Si la isquemia es transitoria (menos de 20 minutos), la contractilidad se recupera al cabo de varios días o semanas, dependiendo de la duración de la isquemia; durante este tiempo se dice que el miocardio está "aturdido" (*stunned*). La isquemia crónica puede conducir a la situación de miocardio "hibernado", en la que el corazón permanece viable pero acinético; esta situación, es plenamente reversible si la isquemia desaparece.

La isquemia cardíaca también altera las *propiedades eléctricas* de las células cardíacas, ya que despolariza el potencial de membrana y disminuye la excitabilidad y la velocidad de conducción intracardíacas, efectos que facilitan, con frecuencia, la aparición de arritmias ventriculares que pueden ser letales.

Si la disminución del flujo coronario persiste durante más de una hora se produce la necrosis de las células cardíacas. El infarto de miocardio produce importantes cambios en la arquitectura del ventrículo que influyen en la función ventricular. Estos cambios, que se denominan *remodelado ventricular*, implican la sustitución del tejido necrosado por tejido fibrótico cicatricial, la expansión de la zona necrótica, y la hipertrofia y dilatación del miocardio normal que rodea la zona infartada. Estos cambios se producen en las primeras horas o días después del infarto, y son tanto más marcados cuanto mayor sea la extensión del área infartada. El remodelado ventricular confiere al ventrículo una morfología esferoidal, menos útil desde el punto de vista funcional, que disminuye el volumen minuto cardíaco y, a largo plazo, conduce a un cuadro de insuficiencia cardíaca.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Este término engloba un conjunto de trastornos de diferente etiología en los que existe un desequilibrio entre el aporte coronario de O_2 y las MVO_2 (véase Fig. 43.3). La disminución del aporte coronario de O_2 es producida en la mayoría de los casos por una placa de ateroma, una trombosis o un espasmo coronario; otras veces, lo que aumentan son las MVO_2, tal como sucede durante el ejercicio, en presencia de taquiarritmias, hipertensión arterial o miocardiopatía hipertrófica.

La manifestación clínica más frecuente de la cardiopatía isquémica es la *angina de pecho*, definida como dolor, opresión o malestar, generalmente retroesternal, que

puede irradiar hacia el brazo izquierdo, el cuello y la espalda, y es debido a isquemia miocárdica transitoria. Existen 3 tipos de angina de pecho:

a) Angina de esfuerzo. Es aquélla producida por el ejercicio u otras situaciones que aumentan las MVO_2. Se asocia a la presencia de placas de ateroma (lesiones fijas) en las arterias epicárdicas, que ocluyen en mayor o menor grado la luz vascular y reducen la reserva vascular coronaria. El lecho vascular coronario tiene la capacidad de reducir su resistencia periférica hasta en un 20% de su nivel basal durante el ejercicio máximo, lo que permite aumentar el FSC total unas 4-6 veces. Ello explica por qué en reposo una obstrucción de hasta un 80% de la luz de una arteria coronaria epicárdica permite mantener un FSC suficiente para que no aparezcan los signos de isquemia (Fig. 43.7). Sin embargo, al realizar un ejercicio físico las MVO_2 aumentan, pero el FSC no puede aumentar de forma paralela, ya que la luz vascular se encuentra obstruida por la placa de ateroma. Como consecuencia, se produce un desequilibrio entre demandas y aporte coronario de O_2 que se traduce en una angina de esfuerzo. A medida que aumenta el grado de estenosis se produce una reducción progresiva de la reserva coronaria, observándose que estenosis mayores del 90% producen signos de cardiopatía isquémica incluso en condiciones de reposo.

El objetivo del tratamiento de la angina de reposo es reducir la isquemia cardíaca aumentando el FSC y/o disminuyendo las MVO_2 administrando nitratos y calcioantagonistas (verapamilo, diltiazem, dihidropiridinas). Los antagonistas β-adrenérgicos previenen las acciones cardíacas de las catecolaminas y reducen las MVO_2.

b) *Angina de reposo*. Aparece de forma espontánea y se asocia a un aumento brusco y transitorio del tono vascular coronario (vasoespasmo coronario) que, en ocasiones, podría estar asociado a la liberación de sustancias vasoactivas (ET-1, tromboxano A2, serotonina). El objetivo del tratamiento en este caso es suprimir los cuadros de vasoespasmo utilizando nitratos y calcioantagonistas.

c) *Angina inestable*. Implica una reducción brusca del flujo coronario producida por la rotura o ulceración de una placa de ateroma que estimula la agregación plaquetaria y la formación de un trombo que ocluye, en mayor o menor grado, la luz vascular y sobre el que puede producirse un vasoespasmo coronario. Este cuadro puede evolucionar hacia la lisis espontánea del trombo o hacia el infarto de miocardio y la muerte súbita del paciente. En ocasiones, existe un trombo que ocluye por completo la luz coronaria y produce una necrosis que abarca todo el espesor de la pared (*infarto transmural*). Otras veces, el trombo no llega a ocluir la luz del vaso y produce un infarto que se limita a la región subendocárdica (*infarto no transmural*). Sin embargo, el infarto de miocardio puede ser la primera manifestación de la cardiopatía isquémica en casi la mitad de los pacientes coronarios.

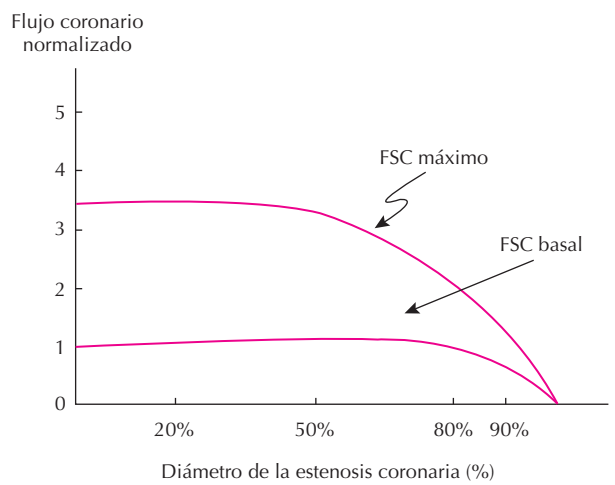


Figura 43.7. Relación entre los flujos sanguíneos coronarios (FSC) basal y máximo y el grado de estenosis de la arteria coronaria.

El tratamiento farmacológico de la angina inestable tiene como objetivo controlar la crisis anginosa, prevenir el infarto de miocardio y evitar la muerte, utilizando fármacos que inhiben la agregación plaquetaria (aspirina) y la trombosis (heparinas) e inducen la lisis del trombo (fibrinolíticos).

Dado que en la mayoría de los pacientes las zonas de oclusión coronaria suelen estar muy localizadas, es posible recurrir a la *cirugía de revascularización coronaria*, que consistente en realizar un injerto venoso (vena safena) o arterial (arteria mamaria) entre la aorta y la porción distal a la zona de oclusión, lo que permite normalizar el FSC a este nivel. Otra alternativa son las intervenciones de revascularización coronaria percutáneas (ICP). Una de ellas es la *angioplastia coronaria transluminal percutánea*, que consiste en introducir a través de una arteria periférica, generalmente la femoral, un catéter con un balón dilatador en su extremo, que se coloca bajo control radiológico en el segmento coronario estenosado. Posteriormente se hincha el balón a una presión conocida, lo que permite comprimir la placa ateroesclerótica que produce la estenosis contra la pared de la arteria, aumentando así la luz vascular. Otra opción cada vez más utilizada consiste en colocar un tubo de malla de acero autoexpandible (*stent*) dentro de la arteria coronaria obstruida para aumentar su diámetro y el FSC a su través.

BIBLIOGRAFÍA

Balaban RS, Arai A. Function, metabolic and flow heterogeneity of the heart. The view is getting better. *Circ Res* 2001; 88:265-267.

Berne RM. Regulation of coronary blood flow. *Physiol Rev* 1964; 44:1-29.

Feigl EO. Coronary autoregulation. *J Hypertens* 1989; 9:855-858.

Hein TW, Kuo L. cAMP-independent dilation of coronary arterioles to adenosine. Role of nitric oxide, G proteins and K_{ATP} channels. *Circ Res* 1999; 85:634-642.

Heusch G, Baumgart D, Camici P, Chilian W, Gregorini L, Hess O, Indolfi C, Rim O. α-Adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation* 2000; 101:689-694.

Katz AM. *Physiology of the Heart*. 2ª ed. New York, Raven Press, 1992.

Opie LH. *Heart physiology*. 4ª ed. Londres, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Schaper W, George G, Winkler B, Schaper J. The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31:57-77.

Schaper W, Ito WD. Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth. *Circ Res* 1996; 79:911-919.

Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD.Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990; 82:1595-1606.

Capítulo 44

Circulaciones regionales

Juan Tamargo y Francisco Pérez-Vizcaíno

- Introducción
- Circulación muscular
- Circulación cutánea
- Circulación esplácnica
- Circulación hepática
- Circulación esplénica
- Circulación cerebral
- Circulación fetal
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

En este capítulo analizaremos las características diferenciales de las circulaciones muscular esquelética, cutánea, esplácnica, cerebral y fetal. Las características generales del flujo sanguíneo han sido comentadas en los capítulos precedentes. Otros flujos regionales específicos, como el coronario, pulmonar o renal serán analizados en los capítulos correspondientes de este libro.

CIRCULACIÓN MUSCULAR

La musculatura esquelética representa un 30-40% del peso corporal (30 kg) y contiene el mayor lecho vascular del organismo, por lo que el diámetro de las arteriolas de la musculatura esquelética determina, en gran parte, las resistencias vasculares sistémicas y la presión arterial. El flujo sanguíneo muscular (FSM) guarda una relación directa con la actividad contráctil. En reposo, el FSM es de tan sólo 0.8-1.1 L/min (2-8 mL/100 g/min), lo que representa un 15-20% del volumen minuto cardíaco; ello es debido a que el tono arteriolar es alto y un alto porcentaje de los capilares musculares están cerrados. Sin embargo, durante el ejercicio físico máximo el FSM puede alcanzar hasta 15-20 L/min (40-200 mL/100 g/min), lo que equivale a un 80-90% del volumen minuto, que en este momento alcanza valores de hasta 20-25 L/min. Es decir, durante el ejercicio físico extenuante, el FSM puede aumentar 10-20 veces. Estos cambios se acompañan de otros paralelos en el consumo de O_2, que es muy bajo en reposo (0.2-0.4 mL/100 g/min), pero que aumenta marcadamente (8-15 mL/100 g/min) durante el ejercicio físico. El FSM también depende del tipo de músculo; así, las fibras rojas de contracción lenta, utilizadas durante períodos prolongados de actividad muscular, presentan una mayor densidad de capilares y un mayor flujo basal que las fibras blancas de contracción rápida.

Regulación del FSM

El FSM está regulado por mecanismos nerviosos, metabólicos y mecánicos, así como por autorregulación miógena. En reposo, predominan los mecanismos nerviosos y miógenos, pero durante el ejercicio predominan los metabólicos y mecánicos.

Regulación nerviosa. En reposo, las arteriolas del músculo esquelético son responsables del 25% de las resistencias vasculares sistémicas, y desempeñan un importante papel en el control de la presión arterial cuando el volumen minuto cardíaco disminuye (presión arterial = volumen minuto x resistencias vasculares periféricas). Las arteriolas contienen receptores α-adrenérgicos vasoconstrictores, así como receptores β_2-adrenérgicos y muscarínicos M3 vasodilatadores. En reposo, los vasos de resistencia musculares presentan un tono basal elevado debido al predominio del tono α-adrenérgico vasoconstrictor. El ejercicio y la estimulación de los barorreceptores aórticos y carotídeos inhiben el tono α-adrenérgico, dando lugar a una vasodilatación muscular, mientras que los quimiorreceptores lo aumentan, produciendo una respuesta vasoconstrictora. Por otro lado, durante el ejercicio también aumenta la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal, que estimula los receptores β_2-adrenérgicos y aumenta el FSM. El resultado final de ambos efectos contrapuestos es que durante el ejercicio físico predomina el efecto vasodilatador que aumenta el FSM en aquellos músculos que trabajan. Por el contrario, en presencia de una hemorragia intensa se produce un aumento reflejo del tono simpático, que aumenta las resistencias vasculares musculares y ayuda a mantener la presión arterial cuando el volumen minuto cardíaco está alterado.

Tras el bloqueo de los receptores α-adrenérgicos, la estimulación simpática produce una vasodilatación muscular que puede antagonizarse con atropina, un bloqueante de los receptores muscarínicos. Este resultado sugiere la posible existencia de fibras posganglionares simpáticas colinérgicas, que al activarse aumentan el FSM y preparan al organismo para realizar un ejercicio físico y participan en situaciones de ira, miedo o de huida. La activación de estas fibras parasimpáticas se realiza a través de una vía nerviosa, que se origina en las áreas motoras de la corteza cerebral, que controla la actividad muscular y mantiene conexiones con centros vegetativos hipotalámicos. Sin embargo, las fibras vasodilatadoras desempeñan un pobre papel en el mantenimiento del FSM durante la actividad física prolongada, ya que la vasodilatación máxima obtenida en estas condiciones es similar a la observada en músculos desnervados.

Regulación miógena. El FSM está regulado por cambios en el tono de la musculatura lisa de las arteriolas y los esfínteres precapilares. En reposo, el tono vascular es alto y un 40-60% de los capilares musculares están cerrados como consecuencia de la actividad tónica simpática regulada de forma refleja por los barorreceptores. Durante el ejercicio físico, el 100% de los capilares está abierto, a pesar del aumento del tono simpático, lo que explica por qué el FSM puede aumentar 4-10 veces. Es decir, durante el ejercicio predomina la vasodilatación producida por factores locales y metabólicos sobre la regulación nerviosa simpática.

El músculo liso de las arteriolas musculares esqueléticas es capaz de contraerse o dilatarse en respuesta a cambios de la presión de perfusión arterial. Cuando la presión arterial aumenta, el músculo liso se distiende y responde con una contracción, mientras que cuando la presión de perfusión disminuye, el músculo liso se relaja y se produce una vasodilatación. Estos cambios permiten mantener el FSM constante a pesar de los cambios de la presión arterial.

Factores metabólicos locales. Durante el ejercicio físico se produce una marcada vasodilatación en los músculos que trabajan, lo que permite aumentar el FSM de acuerdo con las necesidades metabólicas. Esta vasodilatación persiste en músculos desnervados, lo que sugiere que el control nervioso del FSM es menos importante que los factores metabólicos locales que se liberan durante el ejer-

cicio y que actuarían directa o indirectamente sobre la célula muscular lisa vascular, a través de un mecanismo nervioso local (p. ej., un reflejo axónico).

El O_2 no se almacena en las células musculares, ya que se consume en el metabolismo aeróbico muscular, por lo que debe ser aportado de forma continua por el flujo sanguíneo. Una reducción de la P_{O2} produce una vasodilatación directa de las células musculares lisas vasculares. Por otro lado, la reducción de la P_{O2} libera diversos factores que modulan el FSM, tales como nucleótidos de adenina, adenosina, bradiquinina, histamina o acetilcolina. Además, el aumento del metabolismo incrementa la P_{CO2}, disminuye el pH (se acumulan hidrogeniones $[H^+]$ y ácido láctico), aumenta el K^+ extracelular y disminuye la P_{O2}. Todos estos factores producen una relajación de las arteriolas y los esfínteres precapilares y aumentan el flujo capilar, asegurando que el músculo reciba el aporte de O_2 y nutrientes adecuado para suplir el aumento de necesidades metabólicas durante el ejercicio físico intenso, a la vez que se eliminan los productos de desecho celulares. Quizá sea el efecto de todos estos factores, más que el de uno en particular, el responsable de la vasodilatación muscular. En los músculos de contracción rápida, que dependen del metabolismo anaeróbico, la acumulación de ácido láctico y H^+ puede producir una respuesta vasodilatadora, mientras que en los músculos de contracción lenta, que dependen del metabolismo oxidativo, la vasodilatación se produce en respuesta al aumento del metabolismo.

Factores mecánicos. Cuando se realiza una contracción isométrica, el FSM disminuye o incluso se interrumpe si la presión ejercida por el músculo supera a la presión arterial. Sin embargo, cuando se realizan contracciones isotónicas rítmicas (pasear), transcurre un tiempo suficiente entre cada contracción muscular y durante el período de relajación es cuando tiene lugar el aporte de sangre y de nutrientes. Además, durante la contracción aumentan la presión y el retorno venosos, mientras que durante la relajación disminuye la presión venosa y aumenta la diferencia de presión arteriovenosa, lo que contribuye también a aumentar el FSM. La Figura 44.1 muestra cómo durante un ejercicio rítmico, a pesar de las fluctuaciones del FSM, el flujo mínimo aumenta; una vez finalizado el ejercicio, el FSM disminuye gradualmente durante varios minutos hasta que se alcanzan de nuevo los valores normales. La actividad física, además, aumenta por vía refleja el tono simpático y produce una respuesta vasoconstrictora en los músculos inactivos y en otros órganos, facilitando una distribución preferente del volumen minuto cardíaco hacia los músculos en actividad.

Si se ocluye de forma transitoria la arteria que irriga un músculo se produce una isquemia y, tras suprimir la oclusión, el FSM aumenta marcadamente durante un breve período de tiempo por encima de sus valores basales. Este fenómeno, denominado **hiperemia reactiva**, guarda relación con el tiempo de oclusión arterial y persiste en miembros aislados o desnervados, por lo no parece estar bajo control nervioso. Por ello, se ha propuesto que la hiperemia reactiva podría estar relacionada con la acumulación local de metabolitos (ácido láctico, CO_2, H^+) o de mediadores vasodilatadores (p. ej., histamina, prostaglandina E, adenosina).

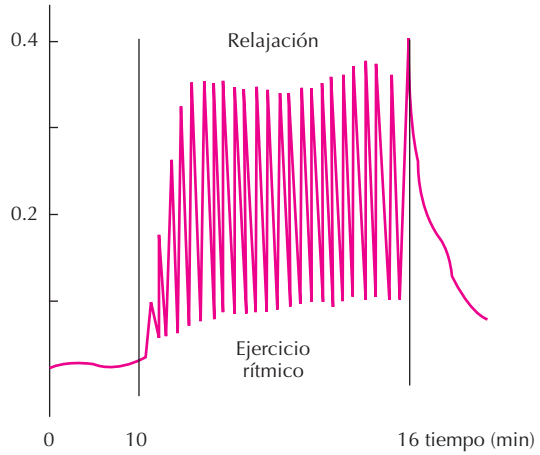


Figura 44.1. Efecto del ejercicio muscular sobre el flujo sanguíneo en la pierna durante la contracción muscular rítmica. El flujo muscular disminuye durante la contracción y aumenta durante la relajación muscular. Tomado de Barcroft y Dornhorst. *J Physiol*, 1949.

Adaptaciones cardiovasculares durante el ejercicio

Durante el ejercicio físico intenso, el FSM aumenta marcadamente. Ello es consecuencia del notable aumento del tono simpático que se produce al comienzo del ejercicio que: a) aumenta la contractilidad, la frecuencia y el volumen minuto cardíacos (hasta 25 L/min), así como el FSM (hasta 20 L/min, que equivalen al 80-85% del volumen minuto cardíaco); b) induce una respuesta vasoconstrictora, que reduce el flujo sanguíneo arterial renal y esplácnico y desvía la sangre desde estos órganos hacia los músculos que realizan el ejercicio. La respuesta vasoconstrictora no afecta a la circulación cerebral, que no se altera, mientras que el flujo coronario aumenta para mantener el aporte cardíaco de O_2; el flujo cutáneo disminuye inicialmente pero, posteriormente, aumenta para facilitar la pérdida de calor (termorregulación). El resultado final es que, a pesar del aumento del tono simpático, las resistencias vasculares periféricas totales no se modifican o disminuyen. c) Produce una potente vasoconstricción venosa que facilita la liberación de hasta 2 L de sangre almacenada en los plexos venosos cutáneo y esplácnico hacia la circulación sistémica, lo que aumenta la volemia y el retorno venoso cardíacos. Ambos efectos aumentan la presión diastólica final ventricular, lo que por la ley de Frank-Starling aumenta la fuerza contráctil y el volumen latido cardíaco. Dado que el aumento del tono simpático aumenta también la frecuencia cardíaca, el resultado final de todos estos efectos será un aumento del volumen minuto y del

flujo sanguíneo hacia los músculos activos, cuyos vasos se encuentran dilatados al máximo.

Ya hemos mencionado que durante el ejercicio físico disminuye la actividad α-adrenérgica vasoconstrictora y se produce una vasodilatación de las arteriolas musculares esqueléticas, como consecuencia de la estimulación de las fibras nerviosas simpáticas colinérgicas y la activación por la adrenalina liberada por la médula suprarrenal de los receptores β_1-adrenérgicos vasodilatadores. A todo lo anterior debemos añadir que durante el ejercicio físico se liberan factores locales vasodilatadores que disminuyen las resistencias vasculares de la musculatura esquelética.

Determinación del flujo muscular

No existe ningún método satisfactorio, ya que todos determinan el flujo sanguíneo a través de un miembro (por lo general el antebrazo o la pierna) y suponen que los flujos óseo y cutáneo son mínimos. Se han utilizado tres métodos: la pletismografía, la arteriografía y los ultrasonidos por efecto Doppler, que permiten medir el flujo instantáneo y medio en los miembros durante un esfuerzo rítmico.

La pletismografía es un examen que se realiza colocando manguitos de medida en las extremidades para medir la presión arterial sistólica, que se conectan a un aparato que registra la onda del pulso (pletismógrafo). A continuación se analizan las posibles diferencias existentes en los pulsos entre las extremidades inferiores y las superiores. Una diferencia de presión arterial mayor de 20 mm Hg indica la presencia de una oclusión arterial o de coágulos en los vasos sanguíneos. Las modificaciones de volumen producidas por el flujo sanguíneo arteriolar periférico pueden determinarse a nivel de un dedo de la mano introducido en un dedal (*pletismografía digital*) conectado a un detector piezoeléctrico que registra las variaciones de transparencia de la yema del dedo interpuesta entre una fuente luminosa y una célula fotoeléctrica (*fotopletismografía*). También se pueden determinar las modificaciones del volumen de sangre en un miembro con base en las variaciones relativas de la impedancia eléctrica en los tejidos (*pletismografía de impedancia*).

CIRCULACIÓN CUTÁNEA

La piel que recubre la parte externa de nuestro cuerpo representa el 10-15% de la masa corporal y constituye la barrera que protege el medio interno de los cambios hostiles del mundo exterior. Su gran superficie (1.8 m^2) y su delgadez (1-1.5 mm de espesor) hacen que este órgano juegue un importante papel en la regulación de la temperatura corporal.

El flujo sanguíneo cutáneo (FSCt) cumple dos funciones: a) asegura la nutrición de los tejidos cutáneos, hipodermis y dermis (la epidermis no está vascularizada), y de los anejos cutáneos, en particular las glándulas sudoríparas y b) participa en el control de la temperatura corporal, permitiendo la irradiación de calor cuando la temperatura supera la del medio ambiente o previniendo su pérdida en caso contrario. El metabolismo corporal produce calor, que debe ser disipado de forma continua, y el FSCt regula la pérdida de calor corporal, ya que facilita su conducción desde las estructuras internas hasta la piel y de ahí al medio ambiente. El hallazgo de que el FSCt es muy superior a los requerimientos metabólicos de la piel indica que esta segunda función es la más importante y explica por qué, incluso en situaciones de marcada vasoconstricción necesarias para la termorregulación, no se compromete la vitalidad cutánea.

La piel presenta un pobre metabolismo, motivo por el que el FSCt basal es de tan sólo 300-500 mL/min (1-3 mL/100 g/min), equivalentes a un 5-10% del volumen minuto cardíaco. Sin embargo, el FSCt presenta variaciones más marcadas que en otros tejidos, dependiendo de la intensidad del metabolismo corporal y de la temperatura ambiente. Cuando el frío es intenso, el FSCt puede disminuir hasta 50 mL/min, mientras que en ambientes calurosos o cuando se realiza un ejercicio intenso y es necesario perder calor, los vasos cutáneos se dilatan al máximo y el FSCt puede aumentar hasta 3-4 L/min.

Las arteriolas cutáneas propias o ramas de las arterias musculocutáneas forman un plexo en la zona más profunda de la dermis que envía ramas a otro plexo más superficial o subpapilar, próximo a la epidermis, del que parten unas asas capilares en forma de horquilla (Fig. 44.2). El extremo arterial del asa asciende hacia la papila y gira sobre sí mismo para formar el extremo venoso. Éste se une a otros segmentos venosos para formar colectores que, a su vez, se anastomosan entre sí en la base de la papila para formar el plexo superficial, que drena en venas subcutáneas provistas de válvulas, que forman el plexo venoso profundo. Esta disposición vascular en la que las venas y las arterias discurren en paralelo, permite el intercambio de calor entre ambas por un mecanismo de contracorriente. Cuando una extremidad se expone a temperaturas bajas, la sangre fría que fluye por las venas capta el calor de las arterias, lo que calienta las venas y enfría la sangre arterial; el intercambio se produce en sentido inverso cuando la extremidad se expone al calor.

Además, entre arterias y venas se establecen *anastomosis* que evitan los capilares y desvían la sangre desde las arteriolas hacia las vénulas y plexos venosos. Las anastomosis pueden ser vasos cortos y rectos o largos y enrollados, con un diámetro de 20-40 μm. Las anastomosis son muy frecuentes en zonas expuestas al frío (oreja, nariz, manos, pies, dedos, labios), mientras que en el tronco y zona proximal de las extremidades apenas existen. En ambientes cálidos, cuando se necesita disipar una gran cantidad de calor se produce una vasodilatación de las anastomosis que aumenta marcadamente el FSCt y la pérdida de calor corporal.

El retorno venoso cutáneo puede realizarse utilizando dos caminos: a) cuando el FSCt es grande y la piel está caliente la sangre venosa drena a través de las venas super-

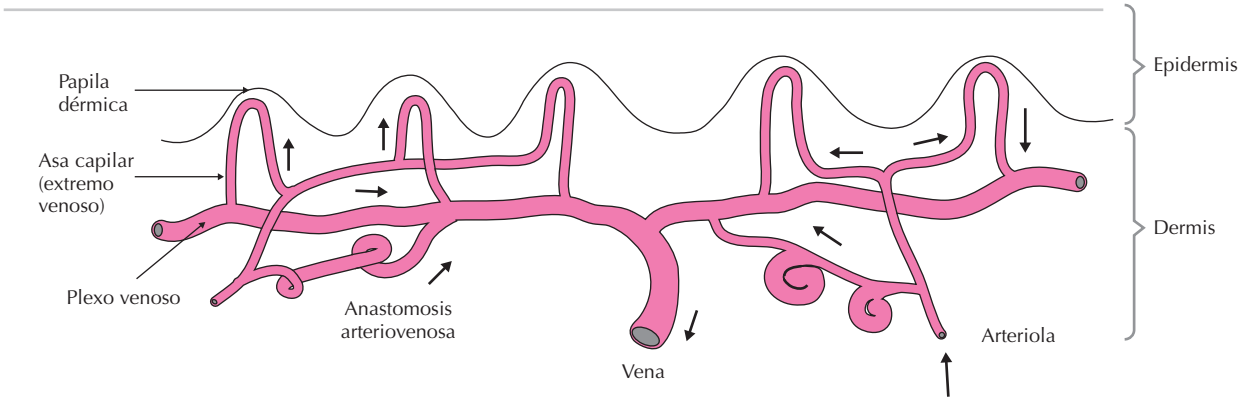


Figura 44.2. Representación esquemática de la circulación cutánea.

ficiales que están dilatadas, enfriándose. De este modo, la sangre arterial llega caliente a la piel, lo que permite establecer un importante flujo de calor desde el interior hacia el medio ambiente; b) si el FSCt es escaso y la piel está fría, la temperatura de la sangre venosa es similar a la de la piel y el drenaje se realiza a través del sistema profundo. En este caso la sangre venosa se recalienta según pasa alrededor del sistema arterial, cuya sangre se enfría progresivamente. De esta forma, el enfriamiento es un proceso de intercambio interno con mínima pérdida de calor hacia el exterior.

El color y la temperatura de la piel también dependen de la sangre que se encuentra en las asas capilares y en el plexo venoso subpapilar. Una piel fría y de color gris azulado implica vasoconstricción capilar y vasodilatación del plexo venoso profundo, mientras que cuando ambos están dilatados la piel está roja y caliente. Cuando los vasos cutáneos están muy contraídos por aumento del tono simpático, la piel adopta un color blanquecino. Sin embargo, el color de la piel ofrece poca información sobre el flujo cutáneo, ya que un flujo rápido puede acompañarse de una piel pálida si las anastomosis arteriovenosas están abiertas, mientras que un flujo lento puede acompañarse de una piel enrojecida cuando la piel está expuesta al frío.

La circulación cutánea también irriga las glándulas sudoríparas, siendo responsable de la ultrafiltración del sudor, de la reabsorción de electrólitos por las células del túbulo excretor y de la liberación de bradiquinina, que facilita la vasodilatación arteriolar y el aumento de la permeabilidad capilar.

Regulación del flujo cutáneo

Las necesidades de O_2 y nutrientes de la piel son relativamente bajas, por lo que, a diferencia de otras circulaciones, el FSCt está regulado fundamentalmente por los mecanismos nerviosos encargados de la termorregulación corporal.

Control nervioso. Tanto las arteriolas como las anastomosis arteriovenosas reciben una densa inervación simpática, pero apenas reciben fibras vasodilatadoras parasimpáticas. En el músculo liso de las arteriolas cutáneas existen receptores adrenérgicos α y β, mientras que en las anastomosis arteriovenosas tan sólo existen receptores α vasoconstrictores. Las anastomosis arteriovenosas no están bajo control metabólico y no presentan autorregulación ni hiperemia reactiva, por lo que la regulación del flujo a su través está controlada por el tono nervioso simpático. Sin embargo, las arteriolas de resistencia sí muestran autorregulación del flujo sanguíneo e hiperemia reactiva.

En individuos que viven en zonas frías, y cuando existe un descenso de la temperatura corporal, aumenta el tono simpático y se produce una marcada vasoconstricción cutánea y, en particular, de las anastomosis arteriovenosas, disminuyendo el FSCt y la pérdida de calor corporal. Sin embargo, cuando la temperatura corporal disminuye por debajo de los 11 °C se puede producir, de forma paradójica, una vasodilatación de los capilares superficiales, que es responsable del cutis rosáceo que se observa en algunas personas los días muy fríos. Esta vasodilatación, que tiene por finalidad prevenir el daño tisular y la necrosis cutánea (congelación), desaparece tras anestesia o desnervación, lo que se ha atribuido a que el músculo liso de las anastomosis arteriovenosas pierde su capacidad contráctil, a un bloqueo de los impulsos nerviosos que llegan a ellas, o a un reflejo axónico.

Por el contrario, al aumentar la temperatura corporal (fiebre) o en ambientes cálidos se produce un enrojecimiento cutáneo que refleja la marcada vasodilatación y el aumento del FSCt que facilita la pérdida del calor corporal a través de la piel. Esta vasodilatación se debe a que el aumento de la temperatura corporal estimula por vía refleja las fibras nerviosas colinérgicas simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas. Estas fibras liberan acetilcolina que aumenta la sudoración y facilita la liberación local de bradiquinina, un potente vasodilatador de las arteriolas cutáneas. Esto explica el gran aumento del FSCt que acompaña a la sudoración y por qué, en ausencia de glándulas sudoríparas, no existe vasodilatación refleja.

El control del FSCt, especialmente a través de las anastomosis arteriovenosas, está regulado por el centro termorregulador del hipotálamo anterior. La aplicación directa de frío en esta región produce vasoconstricción cutánea, mientras que el aumento de la temperatura produce vasodilatación y aumento de la sudoración. Los termorreceptores cutáneos también pueden modificar el FSCt, bien a través de reflejos espinales o del centro termorregulador. Éste además coordina el FSCt durante el ejercicio físico. En reposo, el tono vascular cutáneo es alto y el FSCt es bajo. Al comienzo de un ejercicio físico, la actividad simpática aumenta y reduce aún más el FSCt, lo que permite desplazar la sangre hacia los músculos que trabajan, pero a medida que el ejercicio físico va incrementando la temperatura corporal se produce una vasodilatación progresivamente mayor de los vasos cutáneos que facilita la pérdida de calor corporal, a pesar del aumento del tono simpático existente. El centro hipotalámico y los centros vasomotores simpáticos localizados en el bulbo raquídeo del tronco encefálico también controlan el tono de los vasos cutáneos de la cabeza, el cuello y los hombros, lo que permite explicar cómo las emociones modifican el FSCt. Así, la vasodilatación cutánea y el sonrojo producidos en situaciones de ira o de vergüenza, y la palidez y el sudor frío producidos en situaciones de miedo o ansiedad, parecen asociarse, respectivamente, a la inhibición o estimulación de las fibras nerviosas simpáticas de estas zonas corporales.

La activación de los barorreceptores aórticos y carotídeos producida por un aumento de la presión arterial reduce el tono simpático y aumenta el FSCt, mientras que cuando disminuye la presión arterial, o tras una hemorragia o al realizar cambios posturales (ponerse en pie) disminuye la actividad de dichos receptores, aumentando el tono simpático vasoconstrictor cutáneo como parte de una respuesta vasoconstrictora general.

En algunas personas se puede observar un marcado aumento del tono simpático vasoconstrictor local, al exponer las extremidades a bajas temperaturas. En estas circunstancias, el frío puede producir un intenso vasoespasmo que reduce el FSCt por debajo de las necesidades mínimas metabólicas. Ello produce palidez, cianosis y dolor isquémico agudo, que va seguido, al cabo de unos minutos, de una hiperemia reactiva que produce un enrojecimiento intenso de las extremidades. Este cuadro, denominado **enfermedad de Raynaud**, puede llegar a producir de forma crónica lesiones tróficas e incluso gangrena de los dedos. El aumento excesivo del tono simpático vasoconstrictor puede tratarse administrando fármacos vasodilatadores (p. ej., dihidropiridinas antagonistas del calcio).

Regulación metabólica. Cuando se ocluye durante un corto período de tiempo una arteria cutánea, y luego se desocluye, aparece la típica hiperemia reactiva, que aumenta el FSCt por encima de sus valores habituales. Ello indica que durante la isquemia se acumula alguna sustancia que sería responsable de la vasodilatación de los vasos de resistencia.

Respuestas vasculares de la piel

Cuando se presiona ligeramente la piel con un objeto romo aparece al cabo de 15-20 s una zona de palidez que marca el camino por el que pasó dicho objeto. Esta reacción es debida a la vasoconstricción arteriolar, ya que persiste tras la compresión de los vasos de mayor calibre.

Cuando se aplica un estímulo presor de mayor intensidad en la piel, se produce una triple respuesta: a) en el lugar de contacto aparece de forma inmediata (5-15 s) una línea roja, que desaparece gradualmente y que es debida a una vasodilatación directa venular y capilar en respuesta a la presión; b) al cabo de unos 15-30 s aparece una zona de enrojecimiento que se extiende a una distancia variable (1-10 cm), que es debida a un reflejo axónico local, que produce vasodilatación arteriolar y venular y que requiere que los nervios sensitivos estén intactos; c) finalmente, al cabo de 1-3 min aparece un edema local, de 1-2 mm de altura, que es debido a un incremento de la permeabilidad capilar secundario a la liberación de histamina por las células cebadas. En individuos susceptibles, la estimulación de la piel con una uña o un lápiz, produce un edema que sigue la dirección del trazado; a este fenómeno se le denomina *dermografismo positivo*.

CIRCULACIÓN ESPLÁCNICA

Un 25-30% del volumen minuto cardíaco (850 mL/min) irriga, a través de las arterias celíacas y mesentéricas, el estómago, el intestino, el páncreas y el bazo. La sangre venosa de estos órganos drena en el sistema venoso portal y, a su través, en el hígado; la sangre venosa hepática, a su vez, drena a través de las venas hepáticas en la vena cava inferior. Puesto que todos estos vasos reciben una inervación común a través de los nervios simpáticos esplácnicos, se habla de *circulación esplácnica*. La circulación esplácnica no sólo transporta los nutrientes que han sido absorbidos en el tracto digestivo, sino que desempeña un importante papel como reservorio sanguíneo, que ayuda a mantener el retorno venoso y el volumen minuto cardíaco.

Circulación gastrointestinal

Se realiza a través de las arterias celíacas y mesentéricas, que establecen numerosas anastomosis entre sí, lo que reduce las consecuencias de la isquemia intestinal tras oclusión de una o más ramas. El flujo gastrointestinal está controlado por factores metabólicos y nerviosos.

Control metabólico. El flujo gastrointestinal está regulado por la PaO_2, que al disminuir reduce las resistencias vasculares y restaura el aporte de O_2, y por la actividad metabólica, incrementándose hasta 2 veces durante las 3 horas que siguen a una comida, momento en que el flujo puede llegar hasta 200 mL/min/100 g (2.2-2.5 L/min). El flujo de la mucosa es superior al del resto de la pared

gastrointestinal, y participa en la formación de los jugos digestivos, en la absorción de los alimentos y en la cicatrización de las lesiones producidas por la acidez gástrica; está regulado por mecanismos distintos a aquellos que controlan el flujo de la capa muscular. El aumento de secreciones digestivas incrementa el flujo mucoso y submucoso, mientras que el aumento de la actividad motora gastrointestinal incrementa, fundamentalmente, el flujo muscular. Durante las contracciones musculares peristálticas o segmentarias disminuye la entrada de sangre arterial y aumenta la salida de sangre venosa, mientras que durante la relajación estos cambios se invierten. Por el contrario, el aumento del tono gastrointestinal reduce tanto la entrada arterial como la salida venosa, por lo que tras una contracción tónica tiene lugar un aumento transitorio del flujo por encima de sus valores habituales (hiperemia reactiva). Por otro lado, durante la digestión se producen en la mucosa intestinal diversas hormonas peptídicas (VIP, sustancia P, gastrina, colecistoquinina, bradiquinina, neurotensina, somatostatina), que aumentan el flujo gastrointestinal y la absorción de alimentos; por el contrario, catecolaminas, angiotensina II y vasopresina producen una vasoconstricción intestinal. El flujo gastrointestinal también se regula por los alimentos (glucosa y ácidos grasos aumentan el flujo sanguíneo intestinal) y los cambios en la presión intraluminal, de tal forma que cuando ésta aumenta de forma patológica (p. ej., distensión abdominal aguda, íleo obstructivo) el flujo gastrointestinal disminuye y se facilita la extravasación de líquido a la luz intestinal.

Control nervioso. La estimulación vagal aumenta el flujo sanguíneo, las secreciones, el tono y los movimientos gastrointestinales. Por el contrario, la estimulación simpática esplácnica produce una marcada vasoconstricción que desaparece al cabo de unos minutos. Este "escape autorregulador" sería debido a que diversos factores metabólicos locales vasodilatadores, producidos durante la isquemia, contrarrestarían la vasoconstricción simpática, asegurando el flujo digestivo necesario para la secreción y los movimientos digestivos.

CIRCULACIÓN HEPÁTICA

El hígado recibe 1.4-1.5 L/min de sangre venosa procedente de la vena porta y 400-500 mL/min de sangre arterial a través de la arteria hepática, lo que equivale a un 29% del volumen minuto cardíaco. El hígado es, además, el órgano que consume mayor cantidad de O_2 (13-15 mL/min/100 g de tejido). Casi la mitad del O_2 utilizado por el hígado procede de la sangre venosa, lo que explica por qué la saturación de O_2 en la vena suprahepática es inferior a la de la vena porta y la gran capacidad del hígado para extraer O_2 de la sangre. Por tanto, el flujo sanguíneo hepático aumenta cuando las demandas de O_2 hepáticas se incrementan.

La unidad funcional del hígado es el ácino, que está perfundido por una vénula terminal portal y una arteriola terminal, que acaban en capilares (sinusoides hepáticos) que carecen de membrana basal, y sus células endoteliales presentan regiones fenestradas que permiten el intercambio a su través de líquidos, nutrientes e incluso proteínas. Desde los sinusoides la sangre drena a las venas centrolobulillares, a las venas suprahepáticas y, finalmente, a la vena cava inferior. Esta característica explica el alto contenido (6%) proteico de la linfa hepática y el rápido intercambio de materiales nutritivos a nivel hepático.

Control del flujo hepático

Los flujos sanguíneos venoso portal y arterial hepáticos están interrelacionados, de tal forma que el flujo arterial hepático aumenta cuando el flujo venoso portal disminuye y viceversa. Esta característica permite que el hígado realice sus múltiples funciones metabólicas de forma continua e independiente de las variaciones del flujo sanguíneo portal. El sistema venoso portal carece de autorregulación, pero el sistema arterial hepático sí la presenta, de forma que cuando la presión y el flujo aumentan las resistencias vasculares disminuyen.

El flujo hepático está controlado por aquellos factores que regulan el flujo a través de la vena porta y de la arteria hepática. La presión de los sinusoides hepáticos, a su vez, depende del tono arteriolar hepático y de la presión venosa hepática (determinada por la presión en la vena cava inferior). Además, la propia actividad metabólica del hígado regula el flujo hepático, aumentando éste cuando la P_{O2} disminuye.

El músculo liso de las ramas intrahepáticas de la vena porta está inervado por fibras simpáticas vasoconstrictoras procedentes de las raíces torácicas 3-11 y de los nervios esplácnicos, y el de la arteria hepática recibe inervación simpática vasoconstrictora del plexo esplácnico. Sin embargo, no parecen existir fibras vasodilatadoras hepáticas.

Función de reservorio de la circulación hepática

Los vasos de capacitancia esplácnicos pueden acumular hasta un 20% de la volemia, actuando como un reservorio de sangre cuando la volemia es excesiva o facilitando su liberación cuando ésta disminuye. En efecto, en situaciones de estrés, tras una hemorragia intensa o durante la realización de un ejercicio físico intenso, el aumento del tono α-adrenérgico produce la vasoconstricción de las venas de los territorios esplácnico y hepático, lo que permite desviar la sangre almacenada a este nivel hacia la circulación sistémica. Ello se traduce en un aumento de la volemia, que a su vez incrementa el retorno venoso, el volumen minuto cardíaco y la perfusión de los músculos que trabajan. Por el contrario, en pacientes con insuficiencia cardíaca, el aumento de presión de la aurícula derecha incrementa la presión venosa central y el sistema portal hepático puede acumular hasta 1 L de sangre.

Cirrosis hepática

Esta enfermedad se acompaña de una marcada fibrosis que constriñe los vasos hepáticos aumentando las resistencias vasculares hepáticas y la presión en los sinusoides hepáticos desde 0.2-0.5 kD (2-4 mm Hg) hasta 2-2.7 kD (15-20 mm Hg). Ello facilita la difusión excesiva de líquidos desde la circulación esplácnica hacia la cavidad peritoneal (ascitis) o la luz intestinal. El líquido intraperitoneal extravasado desde los sinusoides hepáticos tiene un alto contenido proteico, lo que aumenta la presión coloidosmótica del líquido intersticial y facilita una mayor salida de líquido hacia la cavidad peritoneal. El aumento de la presión vascular intrahepática, además, facilita el desarrollo de circulación colateral entre las venas esplénicas y las esofágicas. Estas colaterales pueden hacer protrusión en la luz esofágica, dando lugar a las denominadas **varices esofágicas**, cuya rotura produce una intensa hemorragia que puede ser mortal.

CIRCULACIÓN ESPLÉNICA

El bazo está limitado por una cápsula fibroelástica de la que parten numerosas trabéculas hacia su interior, que delimitan unos compartimentos denominados lóbulos esplénicos. El parénquima del bazo se compone de dos partes: la pulpa blanca y la pulpa roja. La pulpa blanca es tejido linfático periarterial y su función es la producción de linfocitos T y B y de células plasmáticas, que forman parte del sistema defensivo inmunitario del organismo. La pulpa roja consiste en senos venosos entre los que se sitúa una red esponjosa de células (macrófagos y granulocitos), que forman parte del sistema reticuloendotelial y actúan como órganos de limpieza de la sangre, suprimiendo los restos de células sanguíneas, bacterias, parásitos, etc.

Aunque la cápsula esplénica humana apenas si posee músculo liso, el bazo puede acumular 100-300 mL de sangre, así como células sanguíneas en la pulpa roja y linfocitos en la blanca, que pueden pasar a la circulación sistémica al aumentar el tono simpático α-vasoconstrictor (ejercicio, hemorragia). En el bazo, la sangre se acumula en dos estructuras: los senos venosos, en los que confluyen las venas y arterias esplénicas, y la pulpa blanca, que contiene capilares muy permeables que permiten el paso de sangre y elementos formes a su través y penetra en los senos venosos. Por tanto, la contracción de la cápsula esplénica permite no sólo aumentar la volemia, sino también el valor hematocrito hasta en un 2%, a la vez que disminuye el peso del bazo. Durante la vida fetal, la pulpa esplénica participa con la médula ósea en la hematopoyesis. Esta función desaparece poco antes del nacimiento, aunque en condiciones patológicas (p. ej., en la eritroblastosis fetal) puede continuar la función hematopoyética del bazo varios meses después del nacimiento.

CIRCULACIÓN CEREBRAL

La sangre llega al cerebro a través de las arterias carótidas internas y, en menor grado, de las vertebrales. Estas arterias confluyen en el polígono de Willis de la base del cerebro, del cual parten las arterias cerebrales anterior, media y posterior; éstas se ramifican formando arterias piales, que recorren la superficie cerebral y de las que salen arterias que penetran en el tejido cerebral. Las sustancias inyectadas en una arteria carótida se distribuyen de forma casi exclusiva en el hemisferio cerebral correspondiente. Ello indica que no existe entrecruzamiento o que, en el caso de que existan anastomosis precapilares entre las arterias cerebrales, el flujo a su través no es suficiente para prevenir el infarto cerebral cuando se ocluye una arteria cerebral. El flujo venoso cerebral se realiza a través de los senos durales, que drenan en las venas yugulares internas, aunque una cantidad variable de sangre drena a través de los plexos oftálmicos y pterigoideo y por el sistema venoso paravertebral.

Una característica que diferencia a la circulación cerebral de la de otros tejidos es que el cerebro está rodeado por una estructura rígida, el cráneo, por lo que un aumento en el flujo arterial de entrada debe acompañarse de un aumento equivalente en el flujo venoso de salida; es decir, en el cerebro, los volúmenes de sangre y de líquido extracelular permanecen relativamente constantes. En el hombre el valor medio del flujo cerebral es de 50-55 mL/100 g/min, lo que en un cerebro adulto de 1400 g de peso equivale a 750 mL/min y representa un 15-20% del volumen minuto. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) aumenta en las zonas cerebrales más activas, siendo 4-6 veces mayor en la sustancia gris (80-110 mL/100 g/min) que en la blanca (15-25 mL/100 g/min), y mayor en las áreas sensitivomotoras, visuales y auditivas de la corteza que en otras regiones, aunque la porción del encéfalo que mayor flujo recibe es el tubérculo cuadrigémino superior.

Aunque el FSC total es constante, los estudios de cartografía cerebral han permitido demostrar que las regiones cerebrales que presentan una mayor actividad metabólica reciben un mayor aporte sanguíneo. Durante la resolución de problemas matemáticos, el FSC aumenta en las regiones premotora y frontal, al hablar aumenta en la corteza sensorial y motora donde se representa la cara y la lengua, al mover un miembro aumenta en la corteza motora del lado opuesto, y ante una luz intensa aumenta el flujo occipital. En los epilépticos, el FSC aumenta varias veces a nivel del foco, mientras que en enfermos con pérdida de memoria disminuye el flujo temporal y en los que presentan una demencia senil disminuye el FSC total.

Características de los capilares cerebrales

El cerebro presenta una elevada densidad capilar, particularmente, en la sustancia gris. Los capilares cerebrales poseen algunas características que los diferencian de los de otros territorios vasculares: a) su pared presenta un

revestimiento endotelial continuo, que consta de células endoteliales íntimamente adosadas sin dejar espacios intercelulares; de hecho, entre las células endoteliales existen *zónulas occludens* que cierran el espacio intercelular; b) La membrana basal forma un revestimiento continuo de la superficie basal del endotelio y a ella se unen las proyecciones de los pies terminales de los astrocitos (podocitos); c) El endotelio cerebral presenta un pobre transporte vesicular. Todas estas características estructurales son la base de la barrera hematoencefálica, que impide la filtración de nutrientes, metabolitos y fármacos hidrófilos desde los capilares al sistema nervioso central. Los fármacos sólo pueden acceder al mismo por difusión pasiva, por transporte activo o por pinocitosis. La eminencia media, el área postrema, el órgano subfornical y la glándula pineal no están protegidos por la barrea hematoencefálica, lo que permite un mejor acceso de los fármacos a estas estructuras.

Control del flujo cerebral

El consumo cerebral de O_2 representa un 20% del consumo corporal en reposo (3.5 mL/100 g/min), lo que explica por qué el cerebro es uno de los tejidos que peor tolera la isquemia. La interrupción del FSC durante unos 5-10 segundos produce un cuadro de isquemia que conduce a una pérdida de la conciencia y, si el proceso dura varios minutos, puede producir una necrosis cerebral y signos de enfermedad vascular cerebral. Por tanto, es indispensable mantener el FSC dentro de unos niveles adecuados. Esta es la razón por la que cuando el volumen minuto cardíaco disminuye, el FSC se mantiene aunque ello sea a expensas de reducir el flujo en otros tejidos (cutáneo, renal, esplácnico). La corteza cerebral, el tálamo, los ganglios basales y el tubérculo cuadrigémino inferior son muy susceptibles a la isquemia. Hay dos tipos de enfermedad vascular cerebral: a) la hemorrágica, que ocurre cuando se produce la rotura de una arteria cerebral, que muchas veces sucede en el lugar donde existía un aneurisma, y b) la isquémica, que se asocia a placas sobre las que asientan trombos que ocluyen la luz vascular; en ocasiones los trombos se forman en otros lugares del organismo (cavidades cardíacas en pacientes con valvulopatías o fibrilación auricular) y pasan al cerebro en forma de émbolos.

El FSC es la resultante de dos fuerzas contrapuestas, la presión de perfusión efectiva, representada por la diferencia entre la presión arterial y venosa de la yugular interna, y las resistencias vasculares cerebrales, determinadas por la presión intracraneal, la viscosidad sanguínea y el calibre vascular. Las resistencias vasculares están reguladas, a su vez, por mecanismos metabólicos, miógenos (autorregulación) y nerviosos.

Factores metabólicos. El FSC está regulado por la presión parcial de O_2 (Pa_{O2}) y de CO_2 (Pa_{CO2}) en los capilares y en el tejido neuronal y la concentración de hidrogeniones, $[H^+]$, en el espacio perivascular. La reducción de la Pa_{O2} y el aumento de la Pa_{CO2} y de H^+ producen vasodilatación arteriolar y aumentan marcadamente el FSC. La utilización de O_2 por el tejido cerebral se mantiene en unos límites muy estrechos (3.5 mL/100 g/min), por lo que si el FSC no aporta suficiente O_2 o aumenta el metabolismo y el consumo cerebral de O_2, se produce una vasodilatación cerebral, que tiende a normalizar el aporte de O_2 a los tejidos cerebrales. Este mecanismo de regulación del FSC impide que se produzca una disminución de la actividad neuronal cerebral en respuesta a cambios en la Pa_{O2}. Igualmente, el aumento de la concentración extracelular de K^+ producido tras la actividad neuronal repetitiva produce vasodilatación cerebral.

La alcalosis o la reducción de la Pa_{CO2} producen vasoconstricción y reducen el FSC, lo que explicaría los síntomas cerebrales (mareos, vértigo y espasmos musculares) que aparecen durante la hiperventilación pulmonar. El CO_2 se combina con el agua de los líquidos corporales formando bicarbonato y H^+, que producen una vasodilatación directa de los vasos cerebrales. Los H^+ inhiben la actividad neuronal, pero al aumentar el FSC facilitan la eliminación del CO_2 y otras sustancias ácidas, lo que reduce la concentración de H^+ y mantiene dentro de niveles normales la actividad neuronal.

El aumento de la presión intracraneal por encima de 4.4 kPa (33 mm Hg) producida, por ejemplo, por un tumor cerebral reduce el FSC y la isquemia resultante estimula el centro vasomotor y aumenta la presión arterial, lo que ayuda a mantener el FSC (reflejo de Cushing).

Autorregulación cerebral. El FSC mantiene valores muy constantes siempre que la presión arterial se mantenga entre 60 y 150 mm Hg. Este fenómeno de *autorregulación* asegura un FSC constante aun en presencia de cambios importantes de la presión arterial (Fig. 44.3). Cuando la presión arterial disminuye, las arterias cerebrales se dilatan y cuando la presión arterial aumenta se produce una vasoconstricción cerebral. En los hipertensos, la curva de autorregulación se desplaza hacia la derecha. En estas condiciones, si la presión arterial cae por debajo de 8 kPa (60 mm Hg), el FSC disminuye marcadamente y el paciente pierde la conciencia, mientras que si se eleva por encima de 24 kPa (180 mm Hg), el FSC aumenta muy rápidamente y puede producir un edema cerebral o una hemorragia intracerebral, particularmente en enfermos con lesiones arterioscleróticas. En hipertensos ancianos, una reducción rápida y excesiva de la presión arterial puede producir una pérdida de conciencia; este efecto indeseable puede evitarse disminuyendo la presión arterial de forma progresiva durante varias semanas, tiempo suficiente para recuperar el proceso de autorregulación cerebral. Se desconoce el mecanismo implicado en la autorregulación vascular cerebral, pero es independiente de factores nerviosos y parece estar controlado por factores miógenos y metabólicos.

Factores nerviosos. Los vasos cerebrales reciben inervación vasoconstrictora y vasodilatadora simpática, pero la sección o la estimulación de estos terminales nerviosos no produce cambios importantes en el FSC. Cuan-

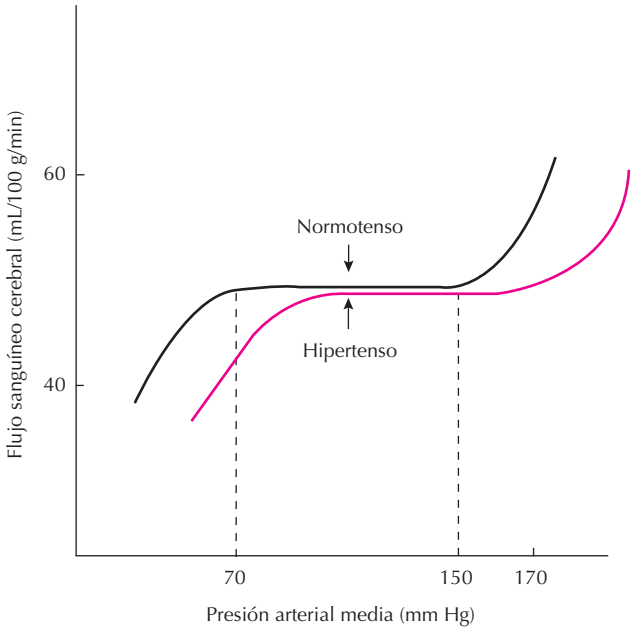


Figura 44.3. Autorregulación del flujo cerebral en individuos normotensos e hipertensos.

do aumenta la presión arterial media por encima de 160 mm Hg se produce un marcado aumento del tono simpático y una respuesta vasoconstrictora de los vasos cerebrales, que protege la pared de éstos y previene la aparición de accidentes cerebrovasculares. La reducción de la presión de perfusión cerebral por debajo de 6.7 kPa (50 mm Hg) produce un marcado aumento de la presión arterial, mediado a través de una descarga simpática generalizada; éste es un reflejo primitivo que tiende a mantener el flujo y la actividad cerebral del individuo.

CIRCULACIÓN FETAL

La circulación fetal está diseñada para cubrir las necesidades de un organismo de crecimiento rápido en un estado de hipoxia relativa. El desarrollo fetal depende del intercambio de gases, nutrientes y productos de desecho a nivel de las porciones materna y fetal de la placenta. La placenta fetal está irrigada por las arterias umbilicales, ramas de las arterias ilíacas internas, y es drenada por la vena umbilical. Al final de la gestación, el flujo materno hacia el espacio intervelloso es de 0.6-1 L/min, lo que equivale a un 15-25% del volumen minuto cardíaco en reposo, mientras que la placenta fetal tiene un flujo de 0.6 L/min (casi el 60% del volumen minuto fetal).

La placenta actúa como "pulmón, riñón y aparato gastrointestinal fetal". En la porción materna es como un gran seno sanguíneo (sinusoides maternos), en el que se proyectan las vellosidades coriónicas que contienen las venas y arterias umbilicales fetales. A este nivel, se produce el intercambio de O_2, que pasa de la circulación fetal a la materna, y de CO_2, que pasa de ésta a la materna, de forma similar, aunque menos eficaz, a como se realiza en la circulación pulmonar del adulto. La placenta es, además, la vía por la que el feto recibe los principios nutritivos de la sangre materna y descarga a ésta los detritus. Sin embargo, no existe intercambio de sangre fetal y materna, por lo que todos los intercambios se realizan a través de los tejidos de la placenta fetal, ya sea por difusión simple (gases, sustancias liposolubles), intercambio pasivo (glucosa) o transporte activo (aminoácidos, hierro). También atraviesan la placenta muchos fármacos y drogas ilegales que ingiere la madre.

La P_{O2} de la sangre arterial materna es de 80-100 mm Hg y la de la sangre de la arteria umbilical de 20-25 mm Hg. Esta diferencia en la P_{O2} facilita el transporte de O_2, de tal forma que la P_{O2} en la vena umbilical es de 30-35 mm Hg. Dos características de la sangre fetal son que contiene un 20% más de hemoglobina por volumen que la del adulto y que la hemoglobina fetal presenta una mayor afinidad por el O_2 que la del adulto, por lo que para una misma P_{O2}, la sangre fetal transporta más O_2 que la materna. Ambas características aseguran que el feto disponga de suficiente O_2 para su metabolismo incluso en presencia de P_{O2} muy bajas.

Un 60% del volumen minuto fetal atraviesa la placenta, observándose que la sangre que retorna por las venas umbilicales presenta una saturación de O_2 cercana al 80% (98% en la sangre arterial materna). La sangre procedente de la placenta pasa, en parte, directamente a la vena cava inferior a través del conducto venoso, y, en parte, se mezcla con la que llega por la rama izquierda de la vena porta procedente de las extremidades y del hígado, que presenta una saturación de O_2 del 25%. Como consecuencia, la saturación de la sangre en la vena cava inferior es de tan sólo un 67%.

A diferencia del adulto, en el que las cámaras del corazón trabajan en serie, en el feto las mitades izquierda y derecha del corazón están conectadas en paralelo, bombeando la sangre en los circuitos sistémico y placentario (Fig. 44.4). La sangre que llega procedente de las venas cava superior e inferior no se mezcla completamente en la aurícula derecha. La sangre rica en O_2 procedente de la cava inferior pasa a la aurícula izquierda a través del agujero oval, mientras que la que llega por la vena cava superior pasa al ventrículo derecho y es expulsada a la arteria pulmonar. Sin embargo, los pulmones fetales están colapsados (la baja P_{O2} contrae los vasos pulmonares fetales) y las altas resistencias pulmonares (la presión de la arteria pulmonar es un 0.7 kPa superior a la de la aorta) facilitan que hasta un 70% de la sangre de la arteria pulmonar pase a través del conducto arterioso a la aorta descendente, en un punto distal a la salida de las ramas arteriales que se dirigen a la cabeza y miembros superiores. Por ello, la cantidad de sangre bombeada por el ventrículo derecho es el doble que la bombeada por el izquierdo y el grosor de la pared del ventrículo derecho es mayor que el del izquierdo.

La sangre que llega a la aurícula izquierda a través del agujero oval se une a la procedente de los pulmones, lo

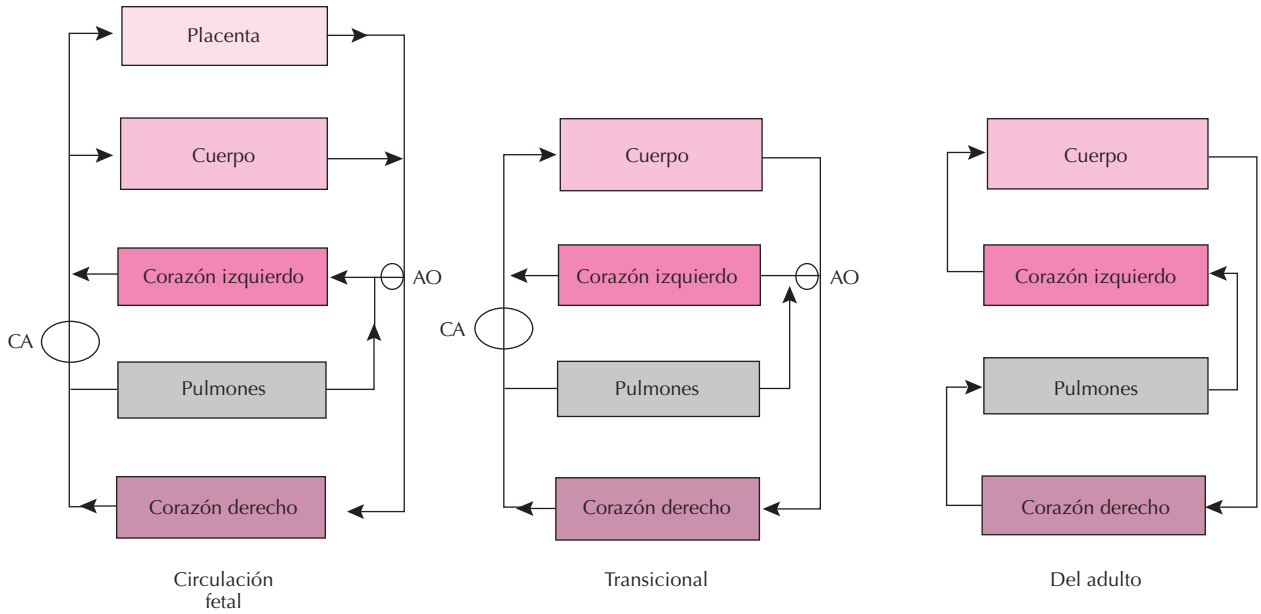


Figura 44.4. Representación esquemática de las circulaciones fetal, neonatal (transicional) y del adulto. *AO:* agujero oval. *CA:* conducto arterioso.

que explica que la sangre en el ventrículo izquierdo tenga una saturación de O_2 del 67%, mientras que la del ventrículo derecho es del 52%. Esto es una ventaja, ya que la sangre procedente del ventrículo izquierdo que es bombeada a la aorta ascendente perfunde la cabeza, la parte superior del tórax y las extremidades superiores del feto, mientras que la sangre con una menor saturación de O_2, bombeada por el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, pasa a través del conducto arterioso a la aorta descendente. Esta sangre, que presenta una saturación de O_2 del 58% es la que irriga el resto del organismo y, a través de las arterias umbilicales, alcanza la placenta.

Cambios en el momento del nacimiento

Al nacer, la contracción de la gruesa capa muscular lisa de los vasos umbilicales produce el cierre de su luz vascular (disminuyendo el riesgo de una posible hemorragia fetal a su través), suprime la circulación placentaria y produce un aumento brusco de las resistencias vasculares periféricas, aumentando la presión aórtica por encima de la de la arteria pulmonar. Como consecuencia, el trabajo del corazón izquierdo supera al del derecho.

Al mismo tiempo, la supresión de la circulación placentaria produce la asfixia (aumenta la Pa_{CO2}) del recién nacido, lo que unido al enfriamiento corporal estimula su centro respiratorio, produciéndose movimientos de respiración jadeante que expanden los pulmones. Esta expansión pulmonar está facilitada por la gran negatividad de la presión intrapleural (entre -30 y -50 mm Hg). La succión producida por las primeras respiraciones unida a la vasoconstricción de las venas umbilicales extrae hasta 100 mL de sangre de la placenta ("transfusión placentaria"), a la vez que facilita el retorno venoso.

La expansión pulmonar disminuye las resistencias vasculares pulmonares por debajo del 20% de su valor intrauterino, lo que aumenta marcadamente la circulación pulmonar y permite que el ventrículo derecho perfunda los pulmones. Ello aumenta el retorno de sangre a través de las venas pulmonares hacia la aurícula izquierda y hace que la presión de la aurícula izquierda supere la de la derecha, lo que facilita el cierre de la válvula del agujero oval sobre el tabique interauricular. A su vez, el incremento en la P_{O2} en la sangre de la aorta induce la contracción del músculo liso y el cierre del conducto arterioso, lo que permite el paso de toda la sangre del ventrículo derecho hacia el izquierdo a través de los pulmones. El aumento de las presiones del corazón izquierdo con respecto al corazón derecho en las primeras semanas de vida, disminuye el grosor del ventrículo derecho y de la capa muscular de las arterias pulmonares, mientras que aumenta el grosor del ventrículo izquierdo.

El cierre funcional del agujero oval y del conducto arterioso tiene lugar después de los primeros días de vida, momento en que se lleva a cabo la separación de los sistemas vasculares sistémico y pulmonar propio del adulto, aunque el cierre anatómico tiene lugar al cabo de semanas o meses. El mantenimiento del conducto arterioso parece estar regulado por la prostaglandina I_2 o prostaciclina, ya que la administración de fármacos que inhiben su síntesis facilita el cierre del conducto en los lactantes. El cierre del conducto arterioso o del agujero oval antes del nacimiento puede producir cuadros de hipertensión pulmonar, mien-

tras que si su cierre no se produce aparecen malformaciones congénitas cardíacas, cuyas consecuencias hemodinámicas dependerán del grado de permeabilidad residual de ambos conductos.

BIBLIOGRAFÍA

Joyner MJ, Dietz NM. Sympathetic vasodilation in human muscle. *Acta Physiol Scand* 2003; 177:329-336.

Lash JM. Regulation of skeletal muscle blood flow during contractions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; 211:218-235.

Laut WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepathology* 1987; 7:952-963.

Shirahata N, Henriksen L, Vorstrup S *et al*. Regional cerebral blood flow assessed by ^{133}Xe inhalation and emission tomography. Normal values. *J Comput Assist Tomogr* 1985; 9:861-866.

Thomas GD, Segal SS. Neural control of muscle blood flow during exercise. *J Appl Physiol* 2004; 97:731-738.

Parte VII

Fisiología del sistema respiratorio

CAPÍTULO 45
Estructura y función del aparato respiratorio.

CAPÍTULO 46
Mecánica de la respiración.

CAPÍTULO 47
Fisiología de la pleura.

CAPÍTULO 48
La circulación pulmonar.

CAPÍTULO 49
Intercambio pulmonar de gases.

CAPÍTULO 50
Transporte sanguíneo e intercambio periférico de gases respiratorios.

CAPÍTULO 51
Equilibrio ácido-base.

CAPÍTULO 52
Regulación de la ventilación pulmonar.

CAPÍTULO 53
Fisiología de la respiración en ambientes especiales.

CAPÍTULO 54
Fisiología aplicada de la respiración.

Capítulo 45

Estructura y función del aparato respiratorio

Joan Albert Barberá

- Vía aérea
- La unidad respiratoria
- Vasos pulmonares
- Inervación pulmonar
- Bibliografía

El aparato respiratorio es un conjunto anatómico en el que participan los pulmones, las vías aéreas, partes del sistema nervioso central, los músculos respiratorios y la caja torácica. Su función principal es el intercambio gaseoso, aunque también contribuye al mantenimiento del equilibrio ácido-base, la fonación, la defensa frente a agentes nocivos del aire ambiental y diversas funciones metabólicas.

Las estructuras del aparato respiratorio tienen un diseño perfectamente adecuado a la función que desarrollan. Antes de estudiar con mayor detalle los aspectos más complejos de la fisiología respiratoria se revisarán las características estructurales del aparato respiratorio con relación a la función que desempeñan.

VÍA AÉREA

La vía aérea constituye la unión entre el mundo exterior y las unidades respiratorias. Se subdivide en dos porciones, la superior y la inferior. La porción superior (Fig. 45.1) está constituida por la nariz, la cavidad oral y la faringe. La inferior por la laringe, la tráquea y el árbol bronquial.

Vía aérea superior

La vía aérea superior es fundamental para evitar la entrada de materiales extraños en el árbol traqueobronquial, a la vez que contribuye a las funciones de fonación y olfacción.

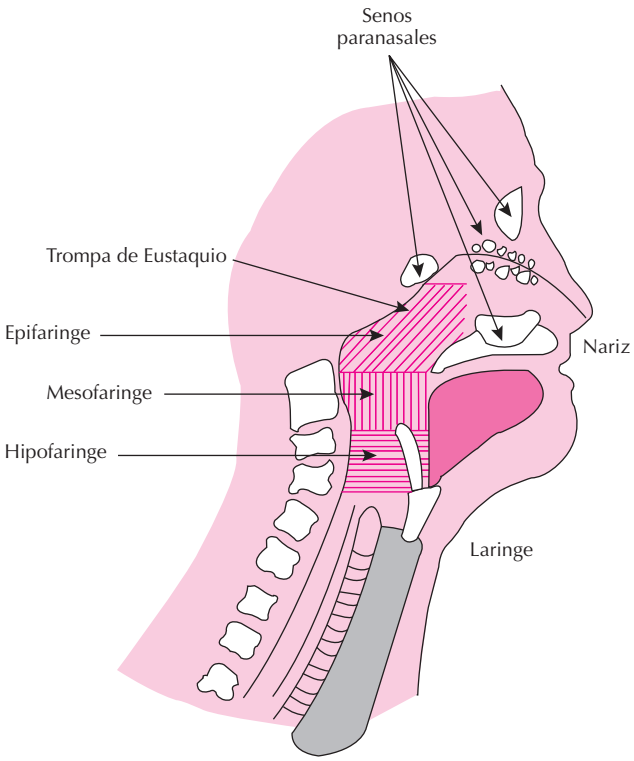


Figura 45.1. Esquema de las distintas regiones que constituyen la vía aérea superior.

En la **nariz**, el aire inspirado es filtrado, humidificado y calentado. Se diferencian dos porciones: la fosa nasal anterior y la vía nasal principal. La fosa nasal anterior comprende la zona situada entre los orificios externos y los cornetes. Esta zona posee la menor sección transversal de la vía aérea y en ella está la primera línea de defensa del árbol traqueobronquial, constituida por un conjunto de folículos pilosos denominados vibrisas. La vía nasal principal se extiende desde el inicio de los cornetes hasta el final del tabique nasal. En esta región el aire inspirado sigue un trayecto contorneado a través de los repliegues que forman los cornetes. Los cornetes son tres protuberancias óseas situadas en las paredes laterales de la cavidad nasal. Poseen una gran superficie mucosa y una sección transversal amplia, lo que favorece el calentamiento y la humidificación del aire inspirado. Por debajo de los cornetes superior y medio están los orificios que comunican con los senos paranasales, cavidades huecas de los huesos del cráneo. Los senos paranasales incluyen los senos maxilares, los frontales, los etmoidales y los esfenoidales. Su función es proporcionar moco a la cavidad nasal y actuar de cámara de resonancia en la producción de sonidos.

La **faringe** está dividida en tres partes: la epifaringe o nasofaringe, la mesofaringe u orofaringe, y la hipofaringe o laringofaringe. La nasofaringe tiene una localización posterior respecto a la cavidad nasal y superior respecto al paladar blando. Se encuentra conectada con el oído mediante las trompas de Eustaquio. En las paredes se disponen agregados de tejido linfoide, que constituyen las amígdalas faríngeas o adenoides. La orofaringe se dispone entre el paladar blando y la base de la lengua, y supone el punto de encuentro entre la cavidad nasal y la oral. La comunicación entre ambas cavidades puede cerrarse mediante el desplazamiento en dirección anteroposterior del paladar blando. Este movimiento se produce de forma refleja durante determinadas maniobras, como la salivación, la succión y la producción de determinados sonidos. La laringofaringe es el espacio existente entre la base de la lengua y la entrada del esófago.

Vía aérea inferior

Laringe

La laringe se encuentra entre la base de la lengua y el extremo superior de la tráquea. Es el principal órgano de la fonación, aunque también desempeña un papel muy importante en la protección frente a la aspiración de sólidos y líquidos. Su estructura está constituida por la unión de nueve cartílagos. Tres de ellos son cartílagos únicos, el tiroides, el cricoides y la epiglotis, y otros tres son cartílagos dobles, los aritenoides, los corniculados y los cuneiformes.

En la parte superior de la laringe se sitúa la epiglotis, estructura fibrocartilaginosa cuya base está unida a la

superficie medial del cartílago tiroides y sus bordes restantes se encuentran libres. La epiglotis previene la aspiración durante la deglución desplazándose hacia atrás y abajo, aunque no ocluye totalmente la entrada de la laringe, sino que desvía lateralmente el bolo alimentario. Por ello es posible la deglución sin aspiración en ausencia de la epiglotis.

El interior de la laringe se encuentra tapizado por una membrana mucosa que forma dos pares de pliegues que protruyen en su interior. Los superiores son las cuerdas vocales falsas, pues no tienen ningún papel en la fonación. Los inferiores son las cuerdas vocales verdaderas. El espacio que limitan ambas cuerdas se denomina glotis. Las cuerdas vocales, tanto las verdaderas como las falsas, se yuxtaponen durante la deglución. Las cuerdas se abren durante la inspiración profunda y tienden a cerrarse en la espiración, aunque persiste cierta abertura de la glotis. La laringe también tiene un papel destacado en la maniobra de la tos.

Árbol traqueobronquial

El árbol traqueobronquial consiste en un conjunto de vías ramificadas que conducen el aire inspirado hasta las unidades respiratorias terminales. Se distinguen dos grandes zonas, la de conducción y la respiratoria. En la zona de conducción pueden distinguirse vías aéreas cartilaginosas y no cartilaginosas. Son vías cartilaginosas la tráquea y los bronquios principales, lobares, segmentarios y subsegmentarios. Son vías no cartilaginosas los bronquiolos y los bronquiolos terminales.

La tráquea es un cilindro de unos 11-13 cm de longitud, cuyo diámetro varía entre 2.5-3.5 cm. Se extiende desde el cartílago cricoides hasta la carina, a nivel de la 5ª vértebra dorsal, en que se bifurca en los dos bronquios principales.

La tráquea está constituida por unos 15-20 anillos cartilaginosos en forma de herradura, abiertos en su parte posterior, que se encuentra cerrada por el músculo traqueal. Se distinguen dos porciones, la superior, situada fuera de la cavidad torácica, y la inferior, situada en el interior de dicha cavidad. La porción superior de la tráquea se mantiene abierta merced a su fijación al anillo cricoideo. Sin esta fijación tendería a colapsarse durante la inspiración, al ser la presión intratraqueal menor que la presión atmosférica. La porción inferior de la tráquea se mantiene abierta merced a la presión negativa intrapleural, aunque tiende a colapsarse durante la espiración forzada.

El bronquio principal derecho se ramifica de la tráquea formando un ángulo de unos 25 grados, mientras que el bronquio principal izquierdo se ramifica mediante un ángulo de unos 40-60 grados. El bronquio principal derecho es más ancho, vertical y corto que el izquierdo. Ambos bronquios principales están formados por anillos cartilaginosos en forma de herradura. A partir de los bronquios principales el aire discurre por un complejo sistema de ramificaciones.

Ramificación bronquial

La ramificación de la vía aérea se produce por dicotomía irregular, es decir, cada rama se divide en otras dos, que pueden diferir en diámetro y/o longitud. Cada ramificación constituye una generación de la vía aérea. Los dos bronquios principales forman la primera generación, los lobares la segunda, los segmentarios la tercera, y así sucesivamente (Fig. 45.2). En total existen unas 23 generaciones. Las primeras 16 constituyen la zona de conducción y abarcan desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales. Al inicio de la zona de conducción las vías aéreas son de tipo cartilaginoso. A medida que se ramifican, los anillos cartilaginosos, que constituyen el elemento de soporte principal en la tráquea y los bronquios principales, van reduciéndose de tamaño, persistiendo sólo algunas placas cartilaginosas hasta el nivel de los bronquios segmentarios. A partir de la 10ª generación las vías aéreas son de tipo no cartilaginoso, y se mantienen abiertas por la tracción que los septos alveolares ejercen sobre las paredes bronquiolares.

A partir de los bronquiolos terminales (16ª generación) empieza la zona respiratoria, en la que la pared está constituida parcial o totalmente por epitelio alveolar, y se produce el intercambio pulmonar de gases. El número de generaciones de esta región no es totalmente conocido,

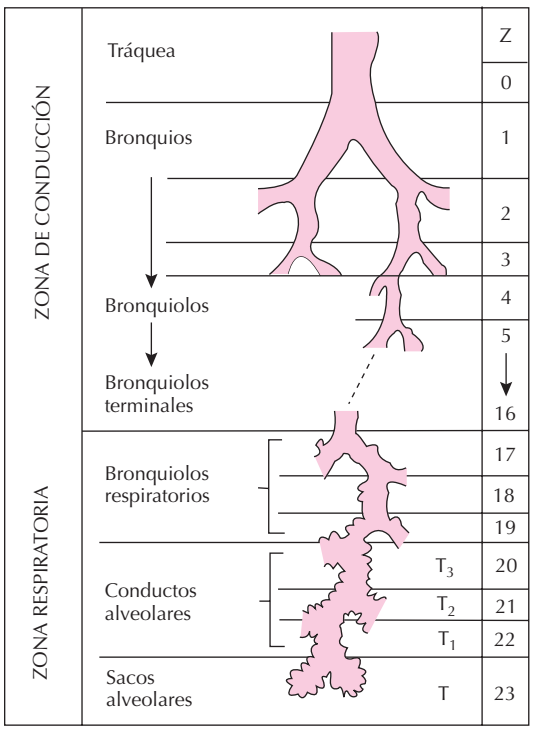


Figura 45.2. Ramificación de la vía aérea. A partir de la tráquea, ésta se ramifica por dicotomía irregular. Cada división constituye una generación (z). (Tomado de E. R. Weibel, *Morphometry of the human lung.*)

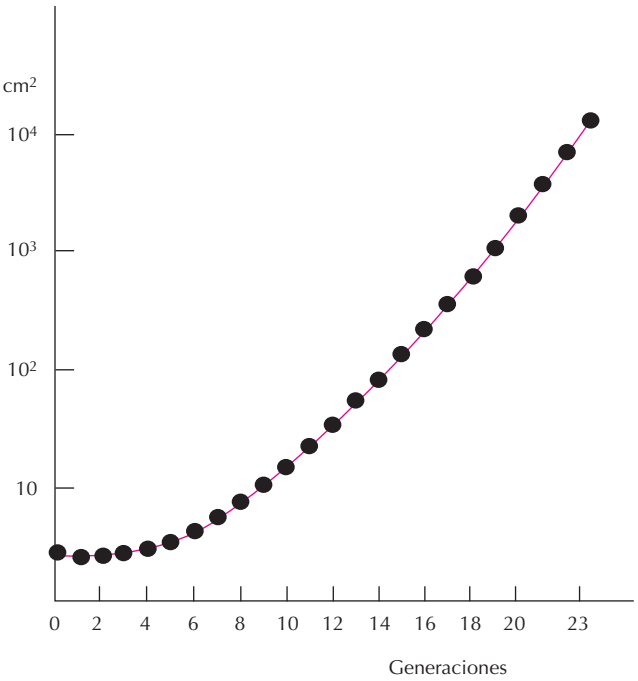


Figura 45.3. Sección total de la vía aérea (cm^2) en cada una de las generaciones. Obsérvese que la sección total aumenta de forma notable a partir de la 14.ª generación. (Tomado de E. R. Weibel, *Morphometry of the human lung*.)

aunque se distinguen los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y los sacos alveolares. Los bronquiolos respiratorios constituyen una región transicional, pues en su pared se combinan elementos bronquiales (superficie mucosa y músculo) y epitelio alveolar. Los conductos alveolares pueden considerarse como bronquiolos con paredes totalmente alveolarizadas, y se distinguen de los sacos alveolares en que en estos últimos ya no existen más divisiones.

El diámetro de las vías aéreas disminuye de forma sistemática hasta, aproximadamente, la 16ª generación. A partir de la 17ª generación, los diámetros varían muy poco con cada división. Por el contrario, la sección total de la vía aérea aumenta con cada generación, pasando de un área de unos 2.5 cm^2 en la tráquea, a un área superior a 1 m^2 en la 23ª generación (Fig. 45.3). Este diseño favorece el movimiento del aire, dado que al aumentar progresivamente la sección total en las porciones distales de la vía aérea, la resistencia al flujo aéreo es mínima.

En la vía aérea de conducción el avance del aire es debido al movimiento convectivo de sus moléculas, en el que éstas se desplazan de forma ordenada y rápida, siguiendo el eje de los bronquios por los que discurren. En las regiones periféricas, el aire inspirado avanza merced a un mecanismo de difusión molecular. En esta zona, la longitud a recorrer es tan reducida, inferior a los 5 mm, que el aire inspirado alcanza las paredes de los sacos alveolares con gran celeridad.

Al igual que ocurre con la sección total, el volumen de la vía aérea se dispone principalmente en las regiones terminales. Así, la vía de conducción tiene un volumen total aproximado de unos 150 mL, mientras que el volumen de la zona respiratoria supera los 3 L.

Estructura de la pared de la vía aérea

La vía aérea superior está tapizada por dos tipos de epitelio. La fosa nasal anterior, la orofaringe, la laringofaringe y la región superior de la laringe se encuentran tapizadas por epitelio escamoso estratificado no ciliado. La vía nasal principal, la nasofaringe y la región inferior de la laringe se encuentran tapizadas por epitelio columnar pseudoestratificado ciliado.

En el árbol traqueobronquial la estructura de la pared está compuesta de tres capas principales: mucosa, músculo liso y tejido conectivo. Los elementos que constituyen la pared de la vía aérea van cambiando a lo largo de ésta, transformándose progresivamente desde la tráquea al epitelio alveolar.

La mucosa está formada por una lámina epitelial y otra de tejido conectivo. La lámina epitelial se compone de células columnares pseudoestratificadas ciliadas y células glandulares, productoras de moco. A lo largo del árbol bronquial la lámina epitelial disminuye de grosor. También varían el número y la disposición de las células glandulares. En la tráquea y los grandes bronquios, las células glandulares se agrupan en acinos, formando las glándulas bronquiales, que se sitúan en el tejido conectivo o lámina propia y se comunican con la superficie bronquial a través de conductos. En los bronquiolos, el moco es secretado por las células caliciformes, que se entremezclan con las células epiteliales. Las glándulas bronquiales son numerosas en los bronquios de mediano tamaño y desaparecen en los bronquiolos terminales, mientras que las células caliciformes se extienden hasta éstos. Las glándulas bronquiales producen la mayor parte del moco que cubre la superficie epitelial (unos 10 mL al día) y se encuentran inervadas por fibras nerviosas parasimpáticas, dependientes del nervio vago. La viscosidad de la capa mucosa aumenta progresivamente, condicionando la existencia de dos fases distintas: 1) la fase sol, fluida y adyacente a la superficie epitelial y 2) la fase gel, más viscosa y adyacente a la superficie interna de la luz bronquial. En condiciones normales los cilios se mueven de una forma ondulante en el interior de la fase sol, a una frecuencia de unas 1500 veces por minuto. Este movimiento propele la fase gel a una velocidad de unos 2 cm por minuto, favoreciendo la expulsión al exterior de las partículas que se encuentran en la superficie epitelial.

La capa muscular está formada por haces de músculo liso, que se extienden desde los grandes bronquios hasta los bronquiolos respiratorios. Los haces musculares tienen un curso oblicuo y forman entrecruzamientos alrededor de la capa epitelial, por lo que su contracción origina el estrechamiento de la luz bronquial. En la zona respiratoria de la

vía aérea también pueden detectarse fibras musculares, que se disponen en forma de anillo alrededor de la entrada de los alvéolos.

La capa de tejido conectivo es gruesa y en su espesor se disponen los elementos cartilaginosos de los bronquios. A nivel bronquiolar no existe cartílago y el grosor de dicha capa se reduce progresivamente en la zona respiratoria de la vía aérea.

LA UNIDAD RESPIRATORIA

La unidad respiratoria está constituida por los segmentos de la vía aérea situados distalmente al bronquiolo terminal, y los vasos arteriales y venosos, que perfunden y drenan, respectivamente, la sangre de dicha zona (Fig. 45.4). Clásicamente, la región anatómica dependiente de un bronquiolo terminal ha sido denominada «acino» o «lóbulo primario». Sin embargo, en la actualidad, y teniendo en cuenta la función de esta zona como elemento básico del intercambio gaseoso, se prefiere la denominación de unidad respiratoria terminal. Entre las unidades respiratorias adyacentes no existe ninguna barrera anatómica y entre ellas se producen interdigitaciones. Un conjunto de 3 a 5 unidades respiratorias terminales constituye un lobulillo (también denominado «lóbulo secundario»), que se encuentra parcialmente delimitado por tejido conectivo. La irrigación de las unidades respiratorias se produce a partir de las arterias, que se ramifican de forma paralela a los bronquios y bronquiolos. Así, cada unidad respiratoria está perfundida por una arteriola que se distribuye centrífugamente; por el contrario, el drenaje venoso es centrípeto, de forma que una misma vena pulmonar recoge sangre procedente de distintos lobulillos (Fig. 45.4).

Los elementos básicos de la unidad respiratoria terminal son los alvéolos. En el pulmón humano existen unos 300 millones de alvéolos con un diámetro medio de aproximadamente 270 μm. La superficie alveolar estimada es de unos 100-140 m^2. Alrededor de los alvéolos se dispone una extensa red de capilares pulmonares. Cada alvéolo está rodeado por unos 2000 segmentos capilares, compartidos por dos alvéolos adyacentes. Entre alvéolos contiguos existen comunicaciones anatómicas, los denominados poros de Köhn. Éstos consisten en interrupciones de la pared alveolar de unas 6-12 μm de diámetro, a través de los cuales puede existir una circulación accesoria del aire alveolar entre unidades adyacentes; es la denominada ventilación colateral. La ventilación colateral permite la llegada de aire a unidades alveolares en las que los bronquiolos que las suplen están obstruidos. Otras vías accesorias que conectan distintas secciones de la vía aérea entre sí son los canales de Lambert. Estos canales consisten en estructuras tubulares tapizadas por epitelio que comunican los espacios alveolares con los bronquiolos terminales, e incluso con vías aéreas de mayor tamaño. La existencia de los canales de Lambert también facilita la ventilación colateral.

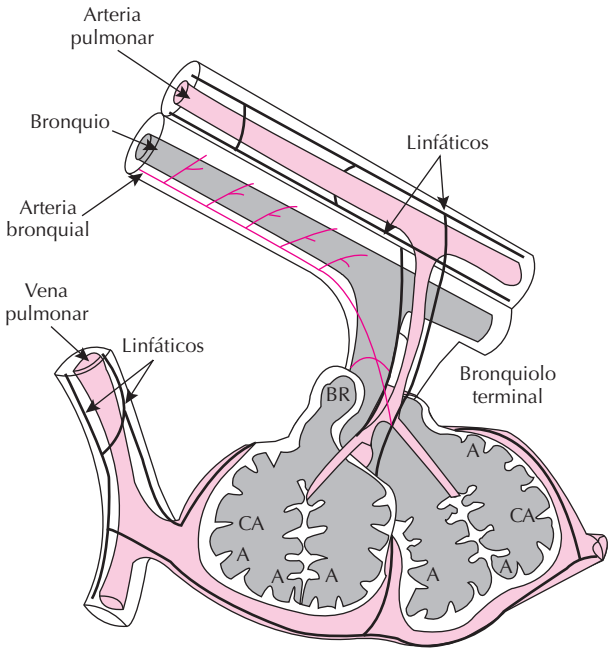


Figura 45.4. La unidad respiratoria terminal está constituida por los segmentos de la vía aérea situados distalmente a un bronquio terminal; bronquiolos respiratorios (BR), conductos alveolares (CA), alvéolos (A). Las arterias bronquiales se ramifican paralelamente a los bronquiolos, mientras que las venas bronquiales se originan en la periferia de las unidades respiratorias y drenan sangre de unidades adyacentes.

Células alveolares

El epitelio alveolar está compuesto por dos tipos principales de células: las células tipo I o epiteliales, y las tipo II o granulares. En la superficie epitelial también se disponen los macrófagos alveolares, principal mecanismo de defensa frente a bacterias u otras partículas en esta región. Las células tipo I constituyen aproximadamente el 95% de la superficie alveolar. Estas células contienen un núcleo pequeño, rodeado por una pequeña cantidad de citoplasma, que se dispone en una capa delgada que se extiende en una superficie relativamente grande, de unos 1400 μm^2. Las células tipo II constituyen el 5% restante. Tienen una forma cuboidea, su superficie está recubierta por microvellosidades y su citoplasma contiene gran cantidad de organelas. Las células tipo II actúan como precursoras de las células tipo I, dado que éstas no tienen capacidad de regeneración, y sintetizan el surfactante pulmonar.

Interfase hematogaseosa pulmonar

La eficiencia del intercambio gaseoso pulmonar depende de la existencia de una interfase extremadamente fina y de gran superficie entre el aire y la sangre. En el pulmón humano, esta zona tiene un grosor aproximado de unos 0.6 μm y una superficie de unos 100-140 m^2. En la

interfase hematogaseosa pulmonar participan distintos elementos: 1) el epitelio alveolar y su membrana basal, 2) el endotelio capilar y su membrana basal, 3) elementos tisulares intercalados en el espacio intersticial, y 4) el surfactante alveolar. El elemento mayoritario de esta interfase es el espacio intersticial con sus correspondientes células, principalmente fibroblastos y células de defensa. El segundo elemento mayoritario son las células endoteliales de los capilares. Al igual que las células epiteliales tipo I, las células endoteliales tienen un núcleo pequeño y un citoplasma estrecho que se extiende en una superficie amplia, de unos 4000 μm^2. El tamaño de las células endoteliales es mayor, pero su número es menor que el de las células epiteliales tipo I.

Surfactante pulmonar

Los alvéolos están cubiertos en su interior por una delgada capa de surfactante. Ésta es una sustancia tensoactiva compuesta en un 85% por fosfolípidos, principalmente de fosfatidilcolina, que se produce en las células alveolares tipo II. Su síntesis es continua, aunque puede ser inducida por determinados estímulos químicos (fármacos) y físicos (inflación pulmonar, hiperventilación).

La principal función del surfactante es mantener la estabilidad alveolar. Esta función se produce debido a que el surfactante forma una película sobre la interfase aire-líquido de los alvéolos cuya tensión superficial no es constante, sino que varía en función del área. Así, cuando se reduce el área de esta película a consecuencia de una disminución del volumen pulmonar, las moléculas se aproximan y disminuye la tensión superficial. Esto evita que las unidades alveolares se colapsen cuando se reduce el diámetro de los alvéolos. Por el contrario, cuando aumenta el diámetro alveolar también aumenta la tensión superficial del surfactante, lo que evita la hiperdistensión del pulmón. La ausencia de surfactante ocasiona que los alvéolos no se expandan de forma uniforme. Este hecho condiciona que el intercambio de ventilación no se produzca con el ambiente, sino que se efectúe entre distintas unidades alveolares, lo que es causa de un grave trastorno del intercambio de gases, tal y como ocurre en el síndrome del distrés respiratorio del recién nacido.

VASOS PULMONARES

El tronco arterial pulmonar se origina en el ventrículo derecho y se divide en las arterias pulmonares derecha e izquierda. En el interior de los pulmones, las arterias se ramifican de forma paralela a los bronquios. Las venas pulmonares drenan la sangre de las unidades respiratorias y discurren a través de los tabiques interlobulillares, alejadas de las ramificaciones bronquiales. Al final, convergen en dos grandes troncos venosos en cada pulmón. Estos cuatro troncos venosos drenan directamente en la aurícula izquierda.

Arterias pulmonares

En el árbol arterial pulmonar se distinguen tres tipos básicos de arterias: elásticas, musculares y arteriolas (Fig. 45.5). Las arterias elásticas tienen un diámetro superior a 1 mm y contienen varias capas de tejido elástico, recubiertas por células musculares. A este tipo de vasos pertenecen el tronco de la arteria pulmonar, sus principales ramificaciones y todas las arterias extralobulares. Las arterias musculares tienen un diámetro que oscila entre 100 y 1000 μm y poseen una capa de fibras musculares que se dispone entre las láminas elásticas interna y externa. A este tipo pertenecen las arterias que discurren en el interior de los lóbulos y acompañan a los bronquiolos. Las arteriolas son vasos de diámetro inferior a 100 μm que se insertan en la red capilar de las unidades respiratorias terminales. La transición entre arterias musculares y arteriolas no se realiza de forma brusca, sino que a medida que las arterias musculares pulmonares se ramifican pierden progresivamente la capa muscular, que deviene helicoidal, con una distancia entre los anillos cada vez mayor.

La red arterial pulmonar constituye un sistema de baja resistencia y gran capacidad de reserva, debido a que existe un marcado predominio de las arterias de tipo elástico, con paredes delgadas. Los vasos que confieren resistencia al sistema son las arterias musculares. La ramificación de las arterias pulmonares discurre paralela a la de la vía aérea hasta alcanzar el nivel bronquiolar, en el que las arterias se dividen un número mayor de veces que las vías aéreas. Esta estrecha relación facilita que los factores que afectan a la distribución regional de la ventilación influyan también en la distribución del flujo sanguíneo, y viceversa. Así, cuando determinadas regiones pulmonares no son ventiladas y se reduce la tensión de oxígeno, se produce el fenómeno de vasoconstricción pulmonar hipóxica, que reduce la distribución de sangre en esas regiones con el fin de prevenir una oxigenación inadecuada.

Venas pulmonares

El sistema venoso pulmonar drena la sangre arterializada que procede de los capilares pulmonares a la aurícula izquierda. Las venas de pequeño tamaño se encuentran alejadas de los bronquiolos y discurren por los tabiques interlobulillares. Cada unidad respiratoria terminal está perfundida por una única arteria, mientras que es drenada a través de distintas venas que, a su vez, drenan sangre de distintas unidades.

La estructura de la pared de las vénulas pequeñas es indistinguible de la de las arteriolas, estando formada sólo por una delgada capa de tejido conectivo. Las venas de mayor tamaño poseen un número variable de láminas elásticas. De forma ocasional existen haces musculares, aunque a diferencia de las arterias nunca llegan a formar una capa muscular. Estas características histológicas proporcionan al sistema venoso pulmonar una gran capacidad de reserva sanguínea, superior incluso a la del sistema arterial.

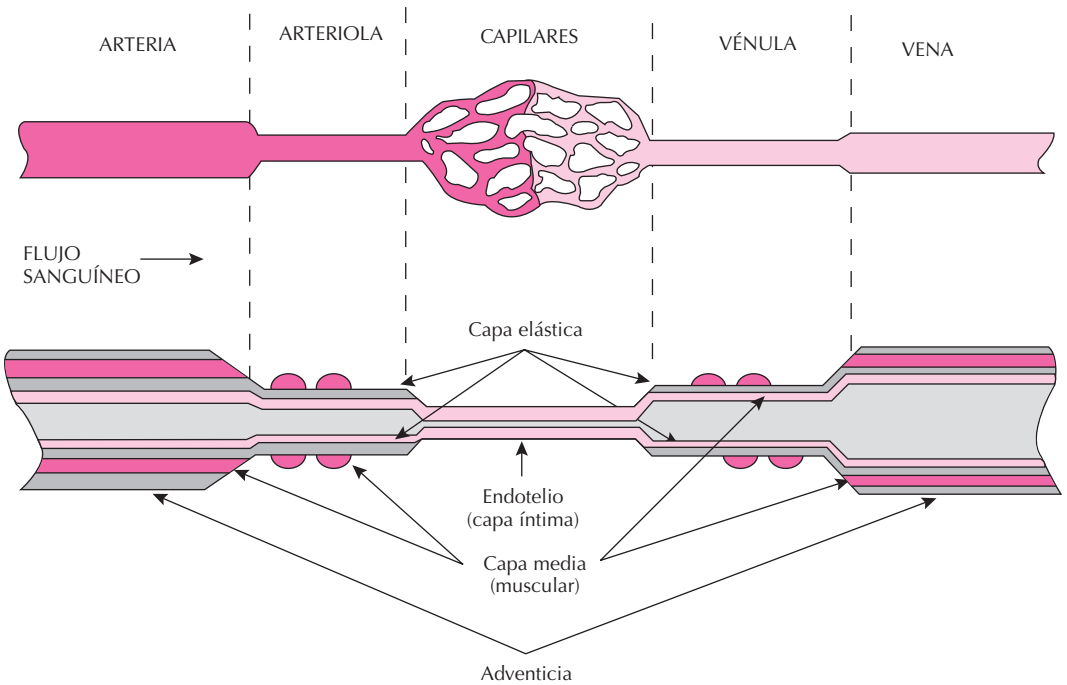


Figura 45.5. Esquema de los elementos que constituyen la pared de los vasos pulmonares en sus distintas secciones.

Circulación bronquial

En el pulmón existe un segundo sistema circulatorio que depende de la circulación sistémica y recibe el nombre genérico de circulación bronquial. Las arterias bronquiales se originan en la aorta o en las arterias intercostales. Aunque existe gran variabilidad, en general hay una única arteria bronquial en el lado derecho, que se origina en la 3ª arteria intercostal, y dos arterias bronquiales izquierdas que parten directamente de la aorta. Generalmente, dos o tres ramificaciones de las arterias bronquiales discurren de forma paralela a los bronquios hasta los bronquiolos terminales. Entre estas ramificaciones existen frecuentes anastomosis que forman un plexo vascular en el espacio peribronquial. A partir de este plexo se originan pequeñas arteriolas que penetran la pared bronquial y se anastomosan de nuevo, formando un plexo submucoso.

La circulación bronquial tiene un sistema de drenaje doble. Una parte del flujo bronquial drena en la aurícula derecha a través de la vena ácigos, la otra forma extensas anastomosis con la circulación pulmonar y aboca a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares.

La circulación bronquial perfunde la pared de la tráquea, los bronquios, y los bronquiolos, el tercio medio del esófago y las superficies mediastínica y diafragmática de la pleura visceral. Aparte de aportar flujo sanguíneo a estas estructuras, la circulación bronquial tiene un papel relevante en la humidificación y el calentamiento del aire inspirado, así como en el intercambio de fluidos que tiene lugar en la pared bronquial.

INERVACIÓN PULMONAR

Los pulmones tienen una inervación doble dependiente tanto del sistema simpático como del parasimpático. Las fibras nerviosas preganglionares procedentes del nervio vago (sistema parasimpático) discurren de forma paralela a los vasos y bronquios. Las ramificaciones posganglionares de este sistema inervan la musculatura lisa de los bronquios y las arterias, así como las glándulas mucosas bronquiales. A su vez, estas mismas estructuras están inervadas por fibras posganglionares del sistema simpático. Esta doble inervación explica la presencia de dos tipos opuestos de respuesta neurofisiológica. La estimulación del sistema parasimpático causa broncoconstricción, vasodilatación arterial y aumento de la secreción glandular. Por el contrario, la activación del sistema simpático ocasiona la relajación de la musculatura lisa bronquial, a través de la estimulación de los receptores β_2, y la constricción de la musculatura lisa arterial, a través de la estimulación de los receptores α.

BIBLIOGRAFÍA

Murray JF. *The normal lung*. 2.a ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1986.

Weibel ER. *Morphometry of the human lung*. Berlin, Springer-Verlag, 1963.

Weibel ER. *The pathway for oxygen: structure and function in the mammalian respiratory system*. Cambridge, Harvard University Press, 1984.

Capítulo 46

Mecánica de la respiración

Daniel Navajas y Josep Roca

- Estructura mecánica del sistema respiratorio
- Acción de los músculos respiratorios en la expansión y compresión de la cavidad torácica
- Propiedades elásticas del sistema respiratorio
- Propiedades resistivas de los pulmones
- Dinámica del ciclo ventilatorio
- Limitación del flujo espiratorio
- Bibliografía

ESTRUCTURA MECÁNICA DEL SISTEMA RESPIRATORIO

La renovación del gas alveolar se consigue por la acción de los músculos respiratorios, que provocan la expansión y compresión cíclica de la cavidad torácica. Como las pleuras parietal y visceral están prácticamente en contacto, el desplazamiento de la pared torácica causa el movimiento solidario de los pulmones, de forma que el cambio de volumen de la cavidad torácica induce un cambio de volumen igual en los pulmones. La expansión de la cavidad torácica disminuye la presión pleural, lo que hace que la presión alveolar sea inferior a la presión en la boca, por lo que entra aire hacia los alvéolos. Por el contrario, la compresión de la cavidad torácica eleva la presión pleural consiguiendo que la presión alveolar sea superior a la presión en la boca y se espire el gas pulmonar.

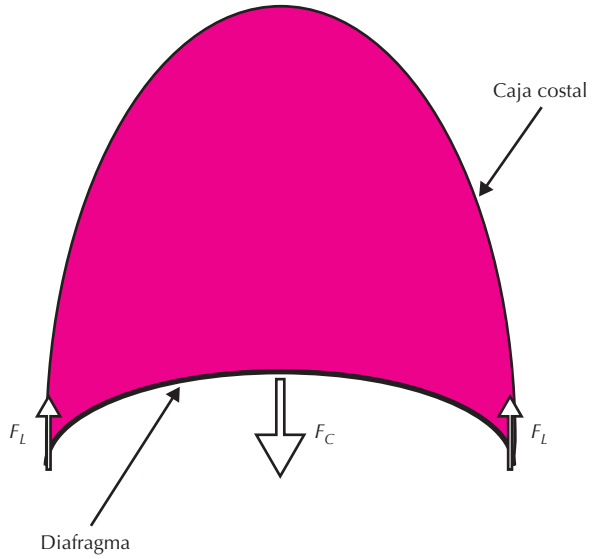


Figura 46.1. Acción inspiratoria del diafragma. F_C: Fuerza aplicada a la superficie superior del abdomen; F_L: fuerzas aplicadas al perímetro inferior de la caja torácica.

ACCIÓN DE LOS MÚSCULOS RESPIRATORIOS EN LA EXPANSIÓN Y COMPRESIÓN DE LA CAVIDAD TORÁCICA

Inspiración

La inspiración y la espiración son consecuencia, respectivamente, de la expansión y compresión de la cavidad torácica. En la respiración tranquila normal la inspiración es un proceso activo, en el que la expansión de la caja torácica se consigue mediante la contracción de los músculos inspiratorios. El músculo inspiratorio más importante es el diafragma. Este músculo tiene forma de cúpula con sus fibras extendidas radialmente a partir del tendón central. El perímetro del diafragma se inserta en las costillas inferiores. El conjunto de las fuerzas generadas durante la contracción de las fibras musculares puede reducirse a una fuerza central (F_C) que empuja las vísceras abdominales hacia abajo, y en unas fuerzas laterales (F_L) que empujan la caja costal hacia arriba (Fig. 46.1). De este modo, el diafragma actúa como un pistón cuyo desplazamiento en relación a la caja costal aumenta la dimensión vertical de la cavidad torácica. Como el contenido abdominal apenas puede comprimirse, el desplazamiento de la superficie superior del abdomen al ser empujada por el diafragma provoca la dilatación de la pared anterior del abdomen. Las fuerzas laterales también inducen un aumento del volumen de la cavidad torácica. En efecto, estas fuerzas provocan el desplazamiento hacia arriba de la caja torácica y la rotación de las costillas inferiores sobre su articulación costovertebral. La forma semicircular de estas costillas y el hecho de que el eje de giro de la articulación tenga una dirección oblicua, provoca que la rotación de las costillas aumente tanto el diámetro transversal como el anteroposterior de la cavidad torácica. En resumen, la contracción del diafragma causa la expansión de la cavidad torácica en sus tres dimensiones.

Si durante la respiración tranquila normal la expansión de la cavidad torácica se debe principalmente a la contracción del diafragma, en el ejercicio o en la inspiración forzada la acción de éste se complementa con la de los otros músculos inspiratorios. Los intercostales externos están insertados entre las costillas, orientados hacia abajo y hacia delante. La contracción de estos músculos aproxima las costillas entre sí. Como las costillas superiores están fijadas por la cintura escapular, la contracción de los intercostales provoca el movimiento hacia arriba de las costillas superiores. En las costillas inferiores el efecto de la contracción de los intercostales externos es análogo al que produce el diafragma. Otros músculos accesorios en la inspiración son los escalenos, que giran hacia arriba las dos costillas superiores, y los esternocleidomastoideos que desplazan el esternón hacia arriba y hacia delante, y contribuyen así al aumento del volumen de la cavidad torácica durante la inspiración forzada.

Espiración

En la respiración tranquila normal, la espiración se produce al relajarse la musculatura inspiratoria. Entonces, la retracción elástica de los pulmones causa la disminución del volumen de la cavidad torácica. En condiciones normales, la salida de aire continúa hasta que se alcanza el volumen en el que las fuerzas elásticas de los pulmones y las de la pared torácica están equilibradas. En el primer tercio de la espiración se mantiene un cierto grado de contracción de los músculos inspiratorios, que decrece progresivamente hasta anularse. Esta actividad de la musculatura inspiratoria modula la espi-

ración, amortiguando los cambios bruscos del flujo aéreo. En la espiración forzada la compresión de la cavidad torácica está favorecida por la musculatura espiratoria. Los abdominales son los músculos espiratorios de mayor importancia. La contracción de los abdominales desplaza el diafragma hacia arriba reduciendo el volumen de la cavidad torácica. Los músculos intercostales internos también contribuyen a la espiración. Estos músculos actúan entre las costillas y están dirigidos hacia abajo y hacia detrás. El efecto de los intercostales internos es opuesto al de los externos. Cuando la musculatura inspiratoria está relajada, la contracción de los intercostales internos estira las costillas hacia abajo. Este movimiento causa la reducción de las dimensiones vertical y anteroposterior de la caja torácica.

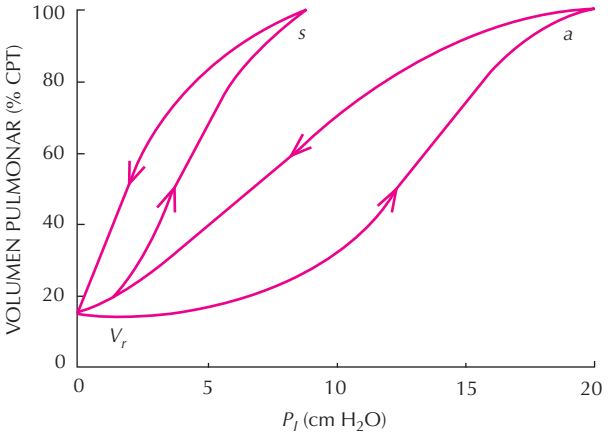


Figura 46.2. Relación presión-volumen del pulmón aislado en condiciones estáticas. Ciclo de inflación-deflación de los pulmones con aire (curva *a*) y con suero salino (curva *s*). P_l: presión de retracción elástica (1 cm H_2O = 98.06 Pa).

PROPIEDADES ELÁSTICAS DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Propiedades elásticas de los pulmones

En condiciones normales, los pulmones se encuentran permanentemente distendidos en el interior de la cavidad torácica. Los tejidos pulmonares son elásticos, por lo que desarrollan fuerzas de retracción que se oponen a la distensión y que aumentan con el volumen. Para mantener los pulmones expandidos, la presión interior debe ser mayor que la exterior, y contrarrestar así las fuerzas de retracción elástica. La diferencia entre la presión interior y exterior de los pulmones se denomina *presión transpulmonar* ($P_{alv} - P_{pl}$). Para mantener los pulmones estáticos en un volumen pulmonar (V_l) es necesario que la presión transpulmonar equilibre exactamente a la *presión de retracción elástica pulmonar* (P_l). En estas condiciones $P_{alv} = P_{pl} + P_l$. El comportamiento elástico del pulmón se caracteriza mediante la relación $P_l - V_l$, que describe la presión de retracción elástica para cada volumen pulmonar. Como es difícil estudiar las propiedades elásticas en los pulmones *in situ* analizaremos primero el comportamiento elástico del pulmón aislado.

Relación presión-volumen del pulmón aislado

Cuando se extraen los pulmones de la caja torácica y se exponen a la atmósfera, éstos se vacían hasta el *volumen de reposo* (V_r) en el que $P_l = 0$. El volumen en reposo es aproximadamente 15% del máximo volumen pulmonar (*capacidad pulmonar total, CPT*). En ausencia de esfuerzos deformantes, es decir, cuando la presión transpulmonar es cero, el pulmón no se vacía completamente debido al cierre de las vías aéreas que atrapa un volumen V_r de aire en los alvéolos. Insuflando progresivamente aire al interior de los pulmones se determina la relación $P_l - V_l$ durante la inflación (rama ascendente de la curva *a* de la Fig. 46.2). A continuación se reduce el volumen y se obtiene la relación $P_l - V_l$ durante la deflación (rama descendente de la curva *a* de la Fig. 46.2). La relación $P_l - V_l$ no es lineal. Además, se observa un ciclo de histéresis, ya que para un mismo volumen, P_l es mayor durante la inflación que durante la deflación.

Fuerzas tisulares

El comportamiento elástico de los pulmones se debe, por un lado, a las propiedades elásticas de los tejidos y, por otro, a las fuerzas superficiales de la película líquida que recubre la pared interior de los alvéolos. Analizaremos en primer lugar las propiedades elásticas tisulares.

El tejido pulmonar contiene abundantes fibras de elastina y colágeno formando un complejo entramado tridimensional. La elasticidad global del parénquima pulmonar es consecuencia no sólo de las fuerzas de cohesión intermolecular que se oponen a la extensión de las fibras, sino también de los cambios en la disposición espacial de las fibras. Las fibras de elastina son muy distensibles y pueden, en condiciones fisiológicas, aumentar su longitud hasta el doble de la de reposo. Cuando los pulmones se expanden, las fibras de elastina desarrollan una fuerza de retracción elástica que se opone a la deformación. Por el contrario, las fibras de colágeno apenas pueden estirarse. En los volúmenes pulmonares bajos las fibras de colágeno se hallan dispuestas en la red de tal forma que no están estiradas, por lo que no contribuyen apreciablemente a la fuerza de retracción elástica global del pulmón. A medida que el pulmón se expande la orientación de las fibras de colágeno cambia progresivamente, pero la mayor parte de las fibras se mantiene sin tensión. Cuando se alcanza un volumen lo suficientemente elevado, la disposición del entramado es tal que una fracción significativa de fibras de colágeno está ya bajo tensión y, entonces, se necesitan grandes presiones para aumentar apreciablemente el volumen pulmonar. De

acuerdo con esta interpretación, las fibras de colágeno actúan como un factor limitante del volumen pulmonar, sin contribuir sustancialmente a la elasticidad de los pulmones en los volúmenes propios de la respiración en reposo. Cambios en las propiedades intrínsecas de las fibras de elastina y colágeno o en su disposición espacial podrían explicar alteraciones de la relación $P_l - V_l$ como las que aparecen al avanzar la edad o en ciertos trastornos pulmonares.

Fuerzas superficiales

La película líquida que recubre las paredes alveolares se encuentra en contacto con el gas alveolar. De este modo, en la pared alveolar se constituye una interfase aire-líquido. En la interfase aparece una *tensión superficial* (*T*) que tiende a reducir la superficie de la película líquida y, por tanto, el volumen alveolar. Para evitar el colapso alveolar y mantener el pulmón distendido debe compensarse la acción de las fuerzas de superficie. Como consecuencia, una parte de P_l debe atribuirse a la tensión de la interfase aire-líquido. La forma más clara de poner de manifiesto la importancia relativa de las fuerzas superficiales consiste en medir la relación $P_l - V_l$ con el pulmón lleno de suero salino (curva *s* de la Fig. 46.2). En estas condiciones desaparece la interfase aire-líquido y la P_l es exclusivamente debida a la elasticidad tisular. Se aprecia una fuerte reducción de las presiones, así como de la histéresis. Restando para cada volumen las presiones medidas en salino de las medidas en aire, se determina la presión de retracción elástica debida exclusivamente a las fuerzas de superficie. Para interpretar estos resultados con más detalle es necesario considerar las características de las fuerzas que aparecen en las interfases aire-agua.

Si consideramos los alvéolos como pequeñas esferas de radio *r*, la relación entre la presión transmural y el tamaño alveolar puede estimarse a partir de la *ley de Laplace*: $P = 2T/r$. No obstante, algunas de las predicciones que se derivan de este modelo alveolar sencillo son inconsistentes con los hechos experimentales. En efecto, la presión estimada para una interfase aire-agua (T = 0.07 N/m) con un radio de 100 μm es de 14 cm H_2O (1 cm H_2O = 98.06 Pa), que parece un valor excesivo en comparación con las diferencias de P_l con aire y salino observadas en los volúmenes pulmonares reducidos (Fig. 46.2). Además, la presión estimada para un volumen determinado no debería depender de que la medida se efectúe durante la inflación o durante la deflación, es decir, el bucle de histéresis de la curva *a* de la Figura 46.2 debería ser igual al de la curva *s*. Por otra parte, P_l debería disminuir al aumentar el radio alveolar, lo que es contrario a los datos de la Figura 46.2. Finalmente, el modelo predice una elevada inestabilidad alveolar, ya que si en algún instante dos alvéolos tuviesen volúmenes distintos, el alvéolo de mayor tamaño tendría más presión interior. Entonces, se produciría un flujo de gas del alvéolo menor al mayor, lo que, lejos de equilibrar sus volúmenes, produciría el colapso del menor. Todas estas predicciones no consistentes con los datos experimentales sugieren que: *a*) la T de la interfase alveolar debe ser sustancialmente inferior a la de aire-agua, *b*) la T aumenta con el volumen alveolar, y *c*) para un volumen determinado, el valor de T es mayor durante la inflación que durante la deflación. Estas características de las fuerzas superficiales pueden explicarse con la presencia de una sustancia tensoactiva en la pared alveolar.

Surfactante pulmonar

El *surfactante pulmonar* es una sustancia poco soluble, secretada por las células alveolares de tipo II, que reduce la tensión superficial de la película líquida que recubre las paredes alveolares. Si la cantidad de surfactante es pequeña, casi todas sus moléculas estarán ubicadas en la interfase. De este modo, a medida que aumenta el área de la interfase disminuye la densidad superficial de moléculas de surfactante y crece la tensión superficial, aproximándose progresivamente a la T del disolvente puro. El surfactante pulmonar provoca una reducción sustancial de las fuerzas superficiales y, por tanto, de la presión de retracción elástica de los pulmones. Entonces, las fuerzas ejercidas por los músculos inspiratorios para distender los pulmones son menores y menor es el trabajo mecánico necesario para la respiración. Además, la reducción de las fuerzas de superficie es más marcada en los volúmenes bajos. Esta modulación de las fuerzas de interfase contribuye a estabilizar el comportamiento de los alvéolos consiguiendo un llenado más sincrónico.

El surfactante pulmonar empieza a ser sintetizado en una fase tardía del desarrollo fetal (aproximadamente a las 30 semanas). Cuando, por un retraso en la síntesis de surfactante o por un parto prematuro, el recién nacido no sintetiza suficiente surfactante, la distensibilidad pulmonar está reducida y los alvéolos son muy inestables. Esta alteración conduce al síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, en el que existe gran dificultad para expandir eficazmente los pulmones.

Medida de la distensibilidad pulmonar

En la práctica clínica, para determinar la relación presión-volumen de los pulmones deben medirse V_l, P_{alv} y P_{pl}. Las variaciones de volumen pulmonar suelen medirse con un espirómetro o integrando la señal de flujo de un neumotacógrafo (véase Capítulo 54). El volumen pulmonar al final de la espiración (*capacidad residual funcional, CRF*) se determina mediante pletismografía corporal o dilución de helio (véase Capítulo 54). Las variaciones de volumen se suman a *CRF* para obtener los valores absolutos de volumen. La P_{alv} puede determinarse midiendo la presión en la boca durante una breve interrupción del flujo aéreo. Como la P_{pl} es difícil de determinar, habitualmente se mide en su lugar la presión esofágica, cuyo valor es muy parecido al de la presión pleural. La presión esofágica puede medirse introduciendo por vía nasal un catéter con un pequeño balón de látex acoplado en su extremo.

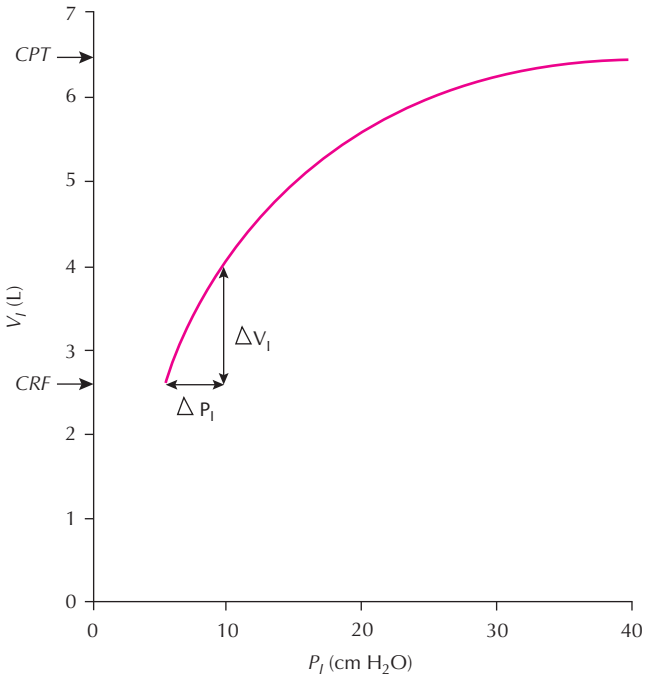


Figura 46.3. Relación presión-volumen de los pulmones medida durante la deflación desde *CPT* hasta *CRF*. P_l: presión de retracción elástica de los pulmones. V_l: Volumen pulmonar. Distensibilidad pulmonar calculada en *CRF*: $C_l = \Delta V / \Delta P_l$ (1 cm H_2O = 98.06 Pa).

Un procedimiento para determinar la curva $P_l - V_l$ consiste en efectuar una inspiración y espiración lentas entre *CRF* y *CPT*. Mientras se lleva a cabo esta maniobra, a intervalos regulares de volumen, se ocluye brevemente (1-2 s) el flujo de aire con un obturador colocado en la boca. Durante esta breve oclusión la glotis se mantiene abierta y, al no existir flujo de aire, todo el gas pulmonar tiene una presión uniforme, por lo que la presión medida en la boca es igual a P_{alv}. Representado gráficamente, para cada interrupción, el volumen y la diferencia entre la presión bucal y la pleural se obtiene de la relación P_l - V_l. Análogamente al pulmón aislado, para un valor dado de P_l, el volumen medido durante la inflación pulmonar es menor que el obtenido durante la deflación, por lo que aparece un bucle de histéresis. En la Figura 46.3 se representa la curva P_l - V_l medida durante la deflación pulmonar. La pendiente de la curva disminuye con el volumen, es decir, una misma variación de presión provoca un cambio de volumen tanto menor cuanto más expandidos estén los pulmones. Esto refleja que el pulmón es menos distensible, o más rígido, a medida que aumenta el volumen pulmonar. Se define la *distensibilidad pulmonar* (C_l) como la derivada del volumen respecto a la presión (dV_l / dP_l). C_l evalúa la facilidad de deformación de los pulmones. Una forma aproximada de calcular C_l consiste en medir la variación de volumen (ΔV_l) provocada al efectuar un pequeño cambio de presión (ΔP_l):

$$C_l = \frac{\Delta V_l}{\Delta P_l}$$

La Figura 46.3 muestra un marcado descenso de C_l a medida que crece el volumen pulmonar. Como en los volúmenes próximos a CRF la relación es prácticamente lineal, es habitual tomar como valor representativo de C_l el calculado como el cociente $\Delta V_l / \Delta P_l$ para un aumento de volumen desde *CRF* hasta *CRF* + 0.5 L.

El valor de C_l normal en el adulto es ~ 0.2 L/cm H_2O. Con la edad aumenta la distensibilidad y disminuye la presión de retracción elástica. En el enfisema se observa un desplazamiento hacia arriba y una mayor pendiente de la curva P_l - V_l, lo que pone de manifiesto un aumento de distensibilidad. Además, al disminuir la fuerza de retracción elástica, CRF aumenta, ya que el equilibrio entre las fuerzas elásticas de la pared torácica y las de los pulmones se alcanza en un volumen más elevado. Por el contrario, en la fibrosis pulmonar la distensibilidad está reducida y la presión de retracción elástica aumentada. Los pulmones son más rígidos y, en consecuencia, *CRF* y *CPT* son inferiores a lo normal.

La distensibilidad depende del tamaño pulmonar. Al aplicar un mismo incremento de presión a dos pulmones con las mismas propiedades elásticas intrínsecas, pero de distinto tamaño, se obtiene el mismo incremento relativo de volumen. Por tanto, el valor de C_l calculado en el pulmón de mayor tamaño es más elevado, ya que el cambio absoluto de su volumen es mayor. Para disponer de un índice que refleje exclusivamente las propiedades elásticas de los pulmones y no su tamaño, se define la distensibilidad pulmonar específica (sC_l) como la distensibilidad por unidad de volumen:

$$sC_l = \frac{C_l}{V_l}$$

Propiedades elásticas de la caja torácica

En la pared torácica se superponen las fuerzas elásticas desarrolladas pasivamente por los tejidos y las fuerzas activas ejercidas por la musculatura respiratoria. La *presión transtorácica* es la diferencia de presión a través de la pared torácica. Como habitualmente la presión peritorácica es la atmosférica, la presión transtorácica es igual a P_{pl}. Cuando el volumen se mantiene estático, la P_{pl} es la suma de la presión de *retracción elástica de la pared torácica* (P_w) y la *presión muscular* (P_{mus}), es decir, $P_{pl} = P_w + P_{mus}$.

Tal como muestra la Figura 46.4, P_w crece con el volumen, pero se mantiene negativa hasta que se alcanza el volumen de reposo de la pared torácica, aproximadamente en el 70% de *CPT*. El elevado volumen de reposo de la pared torácica contrasta con el de los pulmones (~ 15% *CPT*). La histéresis de la relación P_w - V es mucho más reducida que la de los pulmones (por simplicidad, en la Figura 46.4 no se han dibujado los bucles de histéresis).

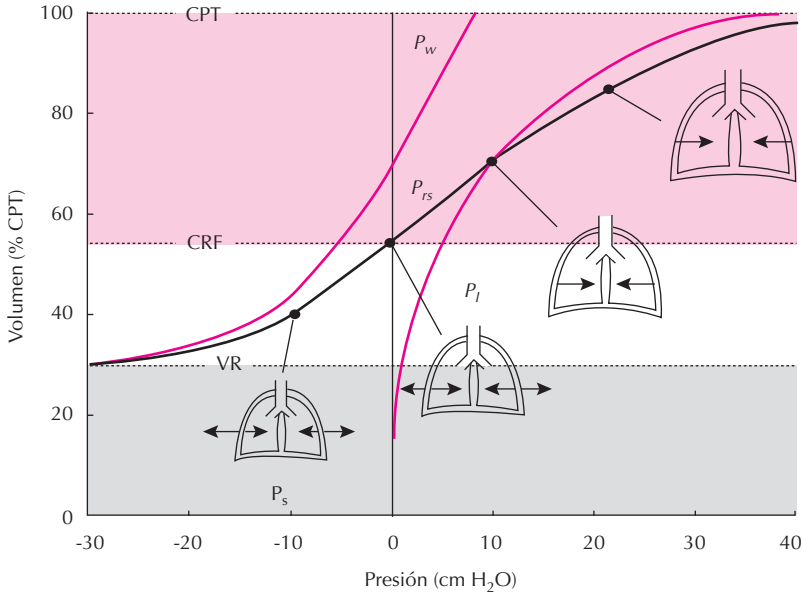


Figura 46.4. Curvas presión-volumen de los pulmones, de la caja torácica y del sistema respiratorio. P_l, P_w y P_{rs} son las presiones de retracción elástica de los pulmones, de la caja torácica y del sistema respiratorio, respectivamente (1 cm H_2O = 98.06 Pa).

También en contraposición con los pulmones, la *distensibilidad de la caja torácica* (C_w) crece con el volumen. La C_w, calculada para la *CRF* en un adulto normal es ~ 0.2 L/cm H_2O, que es un valor similar al de la distensibilidad pulmonar. Por debajo de *CRF* la distensibilidad torácica disminuye de forma progresiva y marcada, de manera que a volúmenes del orden de 30% de *CPT* la distensibilidad es tan reducida que apenas puede disminuirse el volumen. Así, el valor mínimo del volumen pulmonar (*volumen residual*, *VR*) está fundamentalmente determinado en los sujetos sanos por las propiedades elásticas de la pared torácica y la presión muscular espiratoria máxima.

Propiedades elásticas del sistema pulmón-pared torácica

Los pulmones y la caja torácica están acoplados elásticamente. En condiciones normales, las pleuras parietal y visceral están prácticamente en contacto, separadas apenas por una delgada película líquida. Debido a esta adherencia virtual de las dos membranas pleurales, los pulmones y la caja torácica se desplazan solidariamente y, por tanto, los cambios de los volúmenes pulmonar y torácico son idénticos. No obstante, si entra aire en el espacio pleural a través de una apertura de la caja torácica (por ejemplo en un neumotórax) el acoplamiento mecánico desaparece, las dos membranas pleurales se separan, los pulmones se vacían y la cavidad torácica se expande buscando sus respectivos volúmenes de reposo.

La *presión elástica del sistema respiratorio total* (P_{rs}) es $P_{rs} = P_l + P_w$. En la Figura 46.4 se muestra la relación presión-volumen del sistema respiratorio ($P_{rs} - V$), que corresponde a la suma de las curvas $P_l - V$ y $P_w - V$. En los sujetos sanos, *CRF* es el volumen de equilibrio del sistema respiratorio, en el cual la tendencia de los pulmones a la compresión está equilibrada por la tendencia a la expansión de la caja torácica ($P_l = -P_w$). En los volúmenes superiores a *CRF*, la presión elástica de la caja torácica es insuficiente para compensar la de los pulmones y $P_{rs} > 0$. Para mantener estático el volumen es necesario que la musculatura inspiratoria desarrolle una presión negativa que contribuya a equilibrar la retracción elástica de los pulmones. En particular, la caja torácica en los volúmenes superiores al de equilibrio (>70% *CPT*) también desarrolla una presión elástica positiva. Entonces, para mantener estático el volumen los músculos inspiratorios deben contrarrestar tanto la tendencia de los pulmones como la de la caja torácica a la compresión. Así, *CPT* está determinada por las propiedades elásticas del sistema respiratorio y la presión muscular inspiratoria máxima. En los volúmenes inferiores a *CRF*, la presión de retracción elástica de los pulmones es de menor magnitud que la de la pared torácica ($P_{rs} < 0$) y la musculatura espiratoria debería desarrollar una presión positiva para mantener el equilibrio.

La *distensibilidad del sistema respiratorio* (C_{rs}) puede calcularse a partir de la curva $P_{rs} - V$. La distensibilidad total está determinada por la de los pulmones y la de la caja torácica, de forma que

$$\frac{1}{C_{rs}} = \frac{1}{C_l} + \frac{1}{C_w}$$

Tomando 0.2 L/cm H_2O como valores normales de C_l y C_w, el valor de C_{rs} es de 0.1 L/cm H_2O. La disminución

de C_l en la fibrosis o de C_w en la cifoescoliosis disminuye C_{rs} y aumenta *CRF*. Por el contrario, el aumento de C_l en el enfisema aumenta C_{rs}.

PROPIEDADES RESISTIVAS DE LOS PULMONES

En condiciones estáticas las fuerzas desarrolladas por los músculos respiratorios equilibran exactamente a las presiones elásticas de los pulmones y de la caja torácica. Durante la ventilación deben desarrollarse adicionalmente las presiones dinámicas requeridas para vencer la *resistencia de las vías aéreas* (R_{aw}) y la *resistencia tisular*. La resistencia de las vías aéreas caracteriza a las fuerzas viscosas que se oponen al flujo de aire (V') en las vías aéreas. La resistencia tisular es debida a las fuerzas de fricción que se oponen al movimiento de los tejidos pulmonares y de la pared torácica. En condiciones normales, la resistencia tisular es pequeña en comparación con R_{aw}.

Resistencia de las vías aéreas

El árbol bronquial es un sistema ramificado configurado por la división dicotómica y asimétrica de las vías aéreas. Para estudiar las características del flujo de aire en este complejo sistema bronquial es útil, en un primer nivel de análisis, modelar las vías aéreas como tubos cilíndricos de paredes rígidas.

Para que un gas circule por un tubo cilíndrico es necesario aplicar una diferencia de presión (ΔP) entre sus extremos que contrarreste la oposición de las fuerzas viscosas. Si la velocidad del aire es reducida las moléculas se mueven siguiendo trayectorias paralelas a las paredes (*régimen laminar*). En estas condiciones, la relación entre ΔP y el flujo de aire (V') está determinada por la *ley de Poiseuille:*

$$\Delta P = \frac{8\,\eta\, l V'}{\pi r^4}$$

donde r y l son, respectivamente, el radio y la longitud del tubo y η la viscosidad del gas. A partir de esta expresión, se define la *resistencia* de un tubo cilíndrico (R) como $R = 8\eta l/\pi r^4$. Entonces, la ley de Poiseuille puede expresarse:

$$\Delta P = R \cdot V'$$

A medida que aumenta el flujo las moléculas de aire se mueven con mayor rapidez, hasta que la velocidad (v) es tan elevada que el movimiento del gas se desorganiza, las moléculas no se mueven paralelas a las paredes y dejan de seguir trayectorias definidas (*régimen turbulento*). Es difícil establecer con exactitud los factores que determinan la transición de régimen laminar a turbulento. No obstante, el tipo de régimen más probable puede estimarse a partir del *número de Reynolds* (*Re*) definido como:

$$Re = \frac{2\pi v \rho}{\eta}$$

donde ρ es la densidad del gas. *Re* es un parámetro empírico que permite establecer una predicción del tipo de régimen. La transición entre régimen laminar y turbulento se produce aproximadamente cuando *Re* = 2000. No obstante, cuando la geometría del circuito es más compleja la probabilidad de aparición de turbulencias es mayor. En general, los cambios bruscos de geometría, como la entrada a una bifurcación, un cambio repentino de diámetro o los obstáculos, favorecen la aparición de turbulencias.

Durante la respiración tranquila normal el aire en la tráquea puede alcanzar una velocidad de varios m/s, provocando turbulencias. A medida que avanza el gas hacia los alvéolos circula por vías más estrechas, pero al ser tan elevado el número de vías en paralelo la *sección recta* (suma de las secciones de todas las vías aéreas de una misma generación) aumenta notablemente. Como la *ecuación de continuidad* establece que el producto de la sección recta por la velocidad debe mantenerse constante, el aumento de sección recta al avanzar el aire hacia los alvéolos provoca una disminución progresiva de la velocidad. En la respiración tranquila el régimen turbulento sólo se extiende normalmente hasta la tráquea o los bronquios lobulares o segmentarios. En el ejercicio los flujos son más elevados y las turbulencias se extienden hasta bronquios más periféricos.

Medida de la resistencia de las vías aéreas

La diferencia de presión a la que están sometidas las vías aéreas es $P_{alv} - P_{ev}$ (P_{ev}; presión en la entrada de la vía aérea). Habitualmente, $P_{ev} = 0$, por lo que la resistencia de las vías aéreas es:

$$R_{aw} = \frac{P_{alv}}{V'}$$

El flujo puede medirse fácilmente respirando a través de un neumotacógrafo. P_{alv} puede estimarse indirectamente con un pletismógrafo corporal. El paciente respira el aire de la cabina a través de un neumotacógrafo. El aire inspirado se dilata al entrar en los pulmones, ya que $P_{alv} < 0$, siendo el aumento de volumen proporcional en cada instante al valor de P_{alv}. El aumento de volumen del aire provocado por la dilatación se determina a partir de la medida del cambio de presión inducido en el aire de la cabina. Conocida la variación de volumen de gas, aplicando la ecuación de Boyle-Mariotte se calcula el cambio de P_{alv} responsable de la expansión. Utilizando este procedimiento durante la inspiración y la espiración se obtiene la relación $P_{alv} - V'$ durante todo el ciclo respiratorio. La

pendiente de esta curva es igual a la resistencia de las vías aéreas. El valor de R_{aw} normal en el adulto es aproximadamente 1.5 cm H_2O s/L.

Distribución longitudinal de la resistencia de las vías aéreas

La resistencia al flujo no está uniformemente distribuida entre los distintos tramos de las vías aéreas. En condiciones normales, una parte sustancial de la resistencia total es atribuible a las *vías superiores*. En la respiración nasal el 50% de la resistencia corresponde a los pasajes nasales. En la respiración oral la resistencia de las vías superiores (que incluyen boca, faringe, laringe y glotis), representa aproximadamente el 25% del total. Como en las vías superiores el régimen es turbulento, su resistencia aumenta significativamente con el flujo. Durante el ejercicio, la resistencia de las vías superiores puede representar el 50% del total.

En promedio, el radio de las vías aéreas disminuye en cada división aproximadamente un 15%. Como la resistencia depende inversamente de la cuarta potencia del radio, podría anticiparse que la mayor parte de R_{aw} estuviese localizada en las vías aéreas periféricas cuyo radio es muy pequeño. No obstante, el flujo total está distribuido entre todas las vías de cada generación. Como todas las vías de una misma generación operan en paralelo, la resistencia conjunta es 2^n veces menor que la de una rama (n: número de generación). Este factor es tan importante que las vías aéreas de menor diámetro contribuyen poco a la resistencia total. Es habitual dividir el árbol bronquial entre vías cuyo diámetro es superior a 2 mm, que se denominan *vías aéreas centrales* y corresponden a las 7-8 primeras generaciones, y las de diámetro inferior a 2 mm, que se denominan *vías aéreas periféricas*. En los sujetos sanos la resistencia de las vías aéreas periféricas representa solamente el 20% del total. Esto hace clínicamente muy difícil detectar una alteración de las vías periféricas. Por ejemplo, doblar la resistencia periférica apenas representa un incremento de R_{aw} del 20%. Este débil reflejo de la alteración de las pequeñas vías aéreas hace muy difícil la detección precoz de las enfermedades, como la obstrucción pulmonar crónica o el enfisema, cuyo desarrollo se inicia en la alteración y/o destrucción de las zonas periféricas de los pulmones.

Efecto del volumen pulmonar en la resistencia de las vías aéreas

Cuando aumenta el volumen pulmonar, las fuerzas de expansión se transmiten por todo el tejido, por lo que las paredes bronquiales se encuentran sometidas a una mayor tracción por parte del tejido circundante. La presión transbronquial crece y aumenta el calibre de las vías aéreas, provocando una disminución de R_{aw} en relación inversa al volumen pulmonar. Por otra parte, cuando el volumen pulmonar es muy bajo, los bronquiolos terminales o respiratorios pueden cerrarse obturando el flujo de algunas unidades alveolares y causando un aumento adicional de resistencia. Los pacientes con obstrucción al flujo aéreo pueden presentar una respiración en reposo mantenida en volúmenes pulmonares altos; de este modo disminuye la R_{aw} y, por tanto, el trabajo muscular resistivo.

Debido a la fuerte dependencia de R_{aw} con el volumen pulmonar, es importante especificar el volumen al que se ha efectuado su medida. Como la relación entre R_{aw} y V_l es aproximadamente hiperbólica, es útil calcular el inverso de R_{aw}, que se denomina *conductancia de las vías aéreas* ($G_{aw} = 1/R_{aw}$), ya que su relación con el volumen es lineal. Además, puede eliminarse la dependencia de G_{aw} con el volumen calculando la conductancia específica (sG_{aw}), definida como la conductancia por unidad de volumen ($sG_{aw} = G_{aw}/V_l$). La conductancia específica puede determinarse fácilmente midiendo el volumen pulmonar con el mismo pletismógrafo con el que se mide R_{aw}.

Efecto del tono bronquial en la resistencia de las vías aéreas

La contracción de la musculatura lisa bronquial desarrolla una tensión en las paredes que tiene el mismo efecto mecánico que la tensión de retracción elástica. Si la presión transbronquial se mantiene constante, la contracción del músculo liso provoca una disminución del radio hasta que se alcanza una nueva situación de equilibrio. Esta reducción de la luz bronquial aumenta la R_{aw}. El fenómeno contrario, aumento del calibre bronquial y disminución de la R_{aw}, se observa con la relajación de la musculatura lisa bronquial. El tono del músculo liso bronquial está determinado por la compleja interacción de diversos factores neurológicos y humorales. Los primeros tienen un papel primordial en la fisiología del tono bronquial. En la regulación neurológica del mismo participan: 1) el sistema parasimpático, 2) el sistema adrenérgico, y 3) vías nerviosas no adrenérgicas-no colinérgicas.

DINÁMICA DEL CICLO VENTILATORIO

Presiones durante el ciclo ventilatorio

En la Figura 46.5 se describen las evoluciones temporales del flujo, del volumen y de las presiones alveolar, pleural y muscular durante la ventilación tranquila normal. De acuerdo con la ley de Poiseuille, en cada instante la presión alveolar es proporcional al flujo. Esta gráfica evidencia que la presión pleural puede ser negativa durante todo el ciclo de la ventilación tranquila normal. En *CRF*, la presión muscular es nula y la presión de retracción elástica de la caja torácica equilibra exactamente a la de los pulmones. La contracción de los músculos inspiratorios desarrolla una presión negativa que causa la inspiración. La presión muscular negativa durante la espiración refleja la existencia de un cierto grado de contracción de la musculatura inspiratoria que

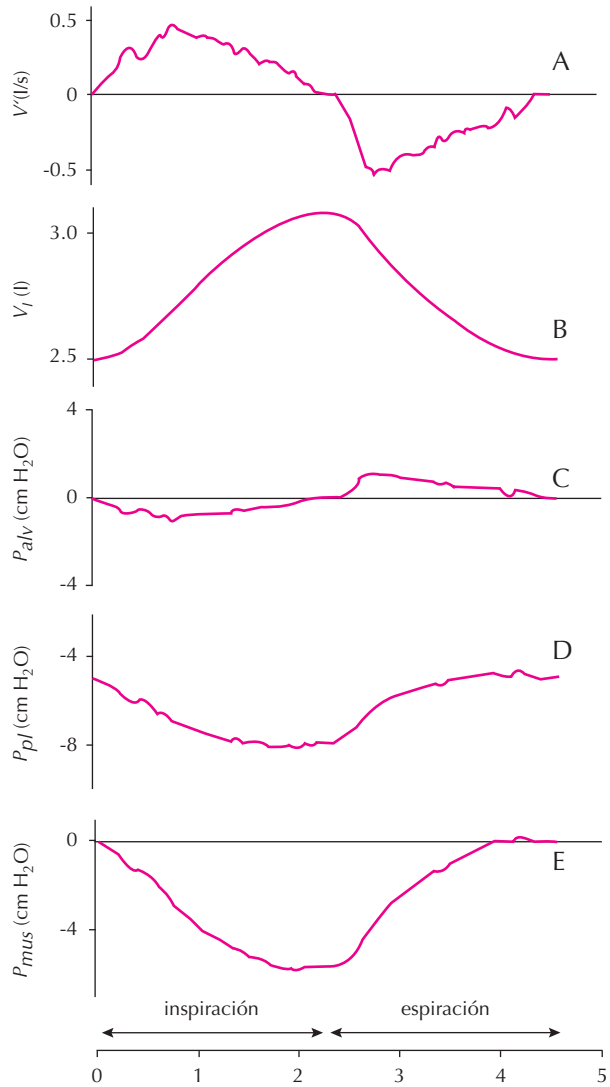


Figura 46.5. Evolución temporal del flujo (*A*), volumen pulmonar (*B*), presión alveolar (*C*), presión pleural (*D*) y presión muscular (*E*) durante la respiración tranquila normal (1 cm H_2O = 98.06 Pa).

reduce los flujos espiratorios, principalmente al inicio de la espiración.

Trabajo respiratorio

Durante la respiración la musculatura realiza un trabajo mecánico elástico y resistivo. El *trabajo elástico* se efectúa al variar el volumen pulmonar venciendo las fuerzas de retracción elástica de los pulmones y de la pared torácica. El *trabajo resistivo* es la suma de los realizados al mover el gas pulmonar venciendo la resistencia de las vías aéreas y al mover los tejidos de los pulmones y de la pared torácica venciendo las fuerzas internas de fricción (resistencia tisular). El trabajo respiratorio aumenta cuando se incrementa la ventilación. El aumento puede corresponder a trabajo elástico si aumenta el volumen inspirado, a trabajo resistivo si aumentan los flujos aéreos o a ambos factores simultáneamente. La alteración de las propiedades elásticas o resistivas de los pulmones o de la pared torácica puede modificar sustancialmente el trabajo necesario para respirar. Aunque pueden observarse adaptaciones del patrón respiratorio tendentes a minimizar el trabajo, en general, el aumento de resistencia provoca un incremento del trabajo resistivo y la disminución de la distensibilidad causa un incremento del trabajo elástico.

El *rendimiento energético* se define como el cociente porcentual entre el trabajo mecánico desarrollado por la musculatura y la energía química consumida. En promedio, el rendimiento energético durante la respiración tranquila es del orden del 20%, que es análogo al de otros músculos estriados. En reposo, el coste energético de la respiración es del orden del 5% del consumo energético total del organismo. En el ejercicio, el gasto energético de la respiración puede llegar a representar un 30% del total.

Como no puede medirse directamente la presión muscular desarrollada durante la ventilación, el trabajo mecánico total del sistema respiratorio sólo puede calcularse con relativa facilidad en los pacientes paralizados y sometidos a ventilación mecánica. En cambio, es fácil calcular el trabajo realizado sobre los pulmones a partir de un diagrama presión pleural-volumen (Fig. 46.6).

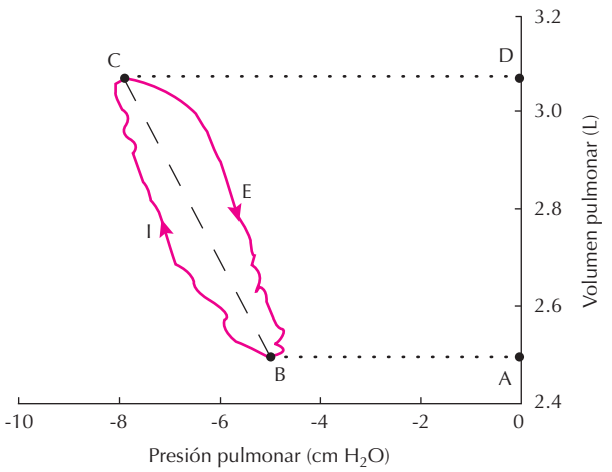


Figura 46.6. Trabajo realizado sobre los pulmones durante la ventilación tranquila normal. El trabajo realizado sobre los pulmones durante la inspiración (área ABICDA) se compone del trabajo elástico (área ABCDA) y del trabajo resistivo (área BICB). En la espiración el trabajo resistivo (área CEBC) procede de la energía potencial elástica almacenada en los pulmones durante la inspiración. El trabajo mecánico pulmonar durante un ciclo respiratorio completo es el área BICEB, que corresponde exclusivamente al trabajo resistivo. Línea discontinua: relación presión-volumen del pulmón (1 cm H_2O = 98.06 Pa).

LIMITACIÓN DEL FLUJO ESPIRATORIO

Curvas flujo-volumen

En la respiración tranquila normal la espiración se produce por la retracción elástica de los pulmones. Para obtener flujos espiratorios más altos o espirar más profundamente, debe complementarse la acción de la presión de retracción elástica con la contracción de los músculos espiratorios ($P_{mus} > 0$). Una maniobra de *espiración forzada* (*EF*) consiste en espirar desde *CPT* a *VR* con el máximo esfuerzo y la mayor rapidez posibles. En un adulto normal, el trazado del volumen espirado en función del tiempo es análogo al de la Figura 46.7*A*. Aproximadamente el 80% de la capacidad vital se espira en el primer segundo. En la Figura 46.7*B* se muestra el trazado temporal del flujo espiratorio. El flujo crece hasta un máximo que se alcanza rápidamente, decayendo progresivamente a medida que avanza la espiración. Comparando ambas gráficas puede notarse que los flujos alcanzados durante la *EF* son más elevados en los volúmenes pulmonares altos. La relación entre el flujo y el volumen en una maniobra de *EF* se hace más evidente en la Figura 46.7*C*, en la que se han representado los valores de flujo y volumen obtenidos en tiempos coincidentes de las gráficas A y B de esta misma Figura 46.7.

Al efectuar una serie de espiraciones desde *CPT* hasta *VR*, aumentando sucesivamente el grado de esfuerzo muscular, la curva flujo-volumen de las diferentes maniobras varía tal como se muestra en la Figura 46.8*A*. Cuando el esfuerzo muscular es reducido, los flujos son pequeños en todos los volúmenes pulmonares. En las maniobras sucesivas crecen los flujos espirados en los volúmenes altos, pero en los volúmenes bajos se alcanza pronto un flujo máximo, que ya no se supera en las maniobras posteriores. A medida que aumenta el esfuerzo, la limitación del flujo empieza a presentarse en volúmenes pulmonares cada vez más elevados. En la maniobra con esfuerzo muscular máximo (*EF*) la limitación del flujo se extiende hasta ~75% de *CV*. La maniobra de *EF* puede dividirse en dos partes: una fase inicial, en la que los valores del flujo dependen del esfuerzo, seguida de una segunda fase, en la que el flujo está limitado y cuyo límite decrece de forma aproximadamente lineal con el volumen pulmonar. Si se efectúa una serie de inspiraciones desde *VR* hasta *CPT* con esfuerzos inspiratorios crecientes, la curva flujo-volumen evoluciona de la forma ilustrada en la Figura 46.8*A*. En consecuencia, en la inspiración no se detecta limitación de flujo en ningún volumen pulmonar.

Curvas presión pleural-flujo isovolúmicas

Para analizar con más detalle las características del fenómeno de limitación de flujo espiratorio, es útil determinar la relación existente entre la presión pleural y el flujo para valores constantes del volumen pulmonar. Como en las maniobras inspiratorias y espiratorias el flujo y el

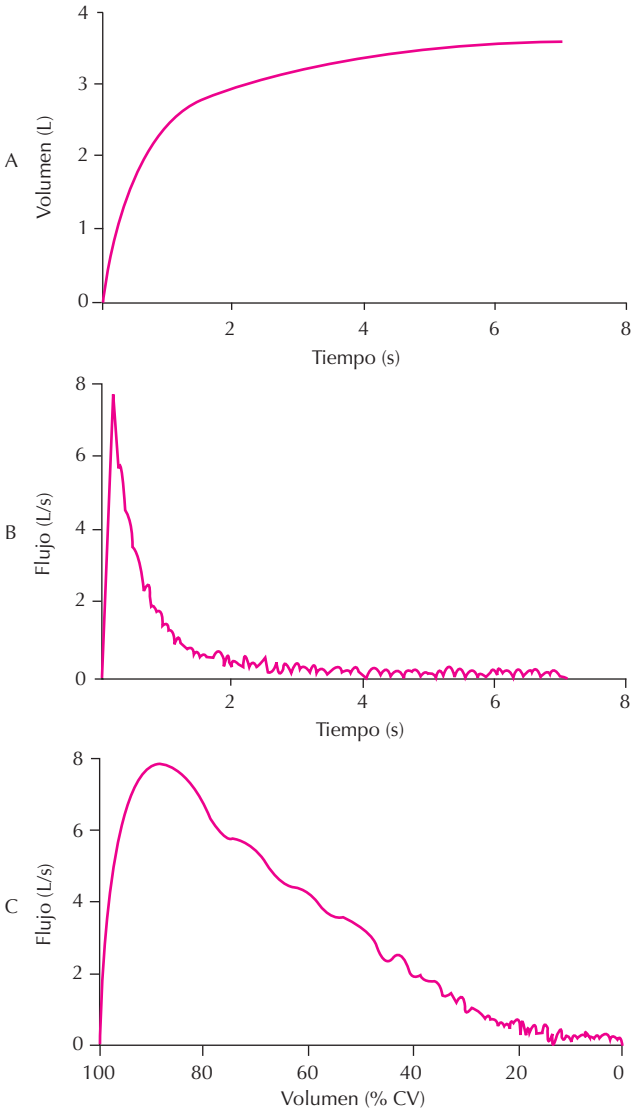


Figura 46.7. Maniobra de espiración forzada. *A*) Volumen espirado. *B*) Flujo espirado. *C*) Representación flujo-volumen.

volumen varían simultáneamente, las gráficas presión pleural-flujo isovolúmicas no pueden trazarse directamente, pero pueden obtenerse a partir de la medida simultánea de V, V' y P_{pl} en una serie de inspiraciones y espiraciones realizadas con diversos grados de esfuerzo (Fig. 46.8*A*). Para cada una de estas maniobras se representan gráficamente los distintos puntos P_{pl} - V'. Al unir los puntos P_{pl} – V' que, obtenidos en distintas maniobras, corresponden a un mismo volumen pulmonar, se obtienen curvas $P_{pl} - V'$ isovolúmicas como las de la Figura 46.8*B*. En los volúmenes altos el flujo espiratorio no está limitado. Para volúmenes inferiores a ~80% CV, la curva de flujo muestra una meseta, que indica la existencia de un valor de flujo espiratorio que no puede ser superado aunque el esfuerzo aumente sustancialmente. Además, este límite de flujo es

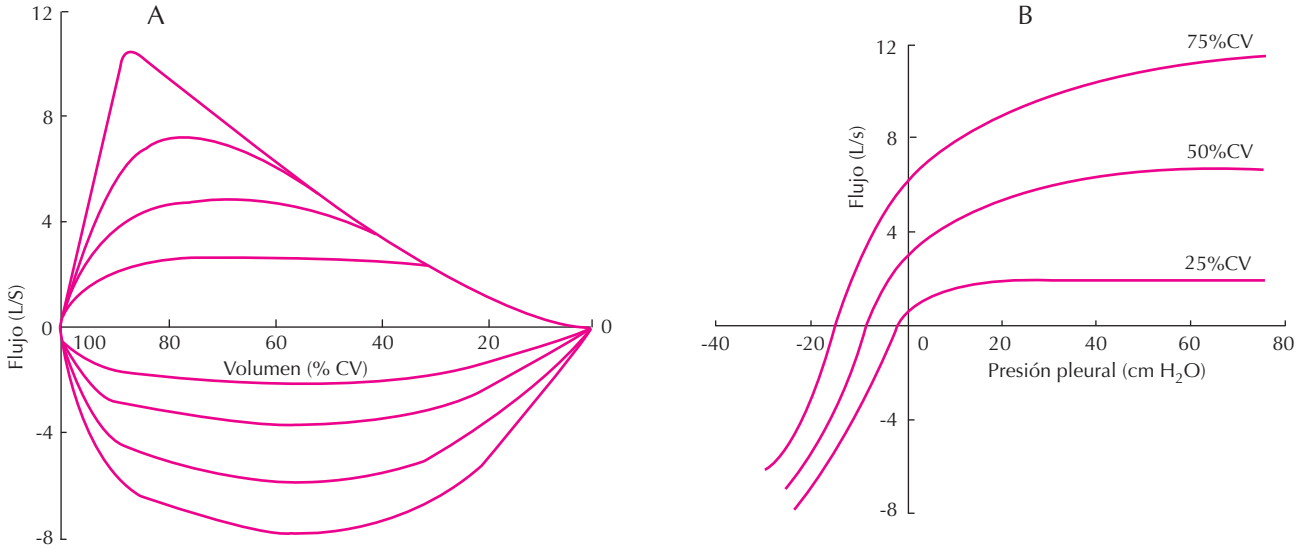


Figura 46.8. *A)* Curvas flujo-volumen inspiratorias y espiratorias efectuadas entre VR y CPT realizadas con diversos grados de esfuerzo. *B)* Curvas presión pleural – flujo inspiratorias y espiratorias trazadas a volumen constante (1 cm H_2O = 98.06 Pa).

tanto más bajo y se alcanza con una P_{pl} tanto más reducida cuanto menor es el volumen pulmonar. Por el contrario, los trazos correspondientes a los flujos negativos no muestran ninguna meseta, lo que revela que el flujo inspiratorio no está limitado. Estas características de las curvas $P_{pl} - V'$ pueden ser explicadas por la compresión dinámica de las vías aéreas.

Compresión de las vías aéreas en la espiración forzada

El flujo aéreo en los pulmones es $V' = P_{alv} / R_{aw}$. Un aumento del esfuerzo espiratorio eleva la presión pleural provocando un incremento de la presión alveolar. Sin embargo, por otra parte, el aumento de la presión pleural actúa también sobre la pared de las vías aéreas intratorácicas provocando una reducción del calibre bronquial. En consecuencia, el aumento del esfuerzo muscular espiratorio tiene dos efectos contrapuestos. Por un lado aumenta la presión motriz, P_{alv}, lo que tiende a aumentar el flujo espiratorio, y por otro aumenta la resistencia al flujo aéreo, R_{aw}, lo que tiende a reducir el flujo. Como resultado, el flujo espiratorio crece menos de lo que podría esperarse si R_{aw} se mantuviese constante. Puede llegar a suceder que el aumento de P_{alv} quede totalmente contrarrestado por un aumento de R_{aw} de igual magnitud. Entonces, el flujo alcanza un valor máximo que ya no puede superarse con un aumento adicional del esfuerzo muscular.

Mecanismo de limitación del flujo espiratorio

El acoplamiento entre la presión motriz y la resistencia bronquial puede describirse mediante la teoría del *punto de igual presión* (*PIP*). En la Figura 46.9 se describe esquemáticamente la dinámica de la espiración con esfuerzos crecientes para un valor constante del volumen pulmonar en el que P_l = 5 cm H_2O. En todo instante, $P_{alv} = P_l + P_{pl}$. El primer diagrama corresponde a la situación estática en la que no existe flujo. P_{pl} compensa exactamente P_l y, por tanto, P_{alv} = 0. El segundo diagrama corresponde a una espiración con esfuerzo moderado en la que P_{pl} = –2 cm H_2O por lo que P_{alv} = 3 cm H_2O. A medida que el aire avanza hacia el exterior va disminuyendo la presión hasta ser nula en la boca. Como la presión bronquial es siempre mayor que P_{pl}, en todo el recorrido la presión transbronquial es positiva y las vías aéreas intratorácicas se encuentran distendidas. Esta situación aparecerá siempre que P_{pl} sea negativa. El tercer caso representa una espiración con mayor esfuerzo en la que $P_{pl} > 0$. Ahora existe un punto en el que la presión bronquial es igual a P_{pl} y, por tanto, la presión transbronquial es nula. Éste es el punto de igual presión que divide las vías aéreas intratorácicas en dos partes, una distal, en la que las vías aéreas están distendidas, y otra proximal, en la que las vías aéreas están comprimidas. El aspecto esencial de este enfoque es que, en estas condiciones, el valor del flujo espiratorio está determinado exclusivamente por la presión de retracción elástica del pulmón y por la *resistencia del segmento distal de las vías aéreas* (R_d). En efecto,

$$V' = \frac{(P_{alv} - P_{pl})}{R_d}$$

Sustituyendo $P_{alv} - P_{pl}$ por P_l, resulta que la presión de retracción elástica del pulmón es la presión motriz a la que

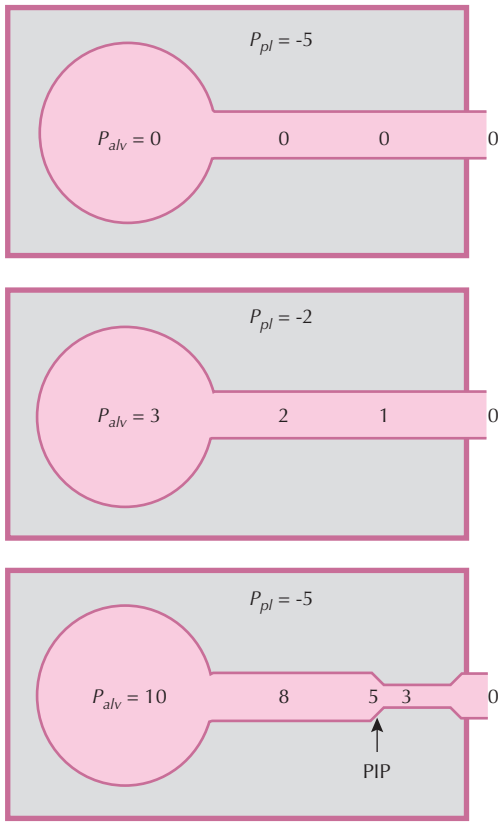


Figura 46.9. Compresión dinámica de las vías aéreas durante la espiración. A) La presión pleural (P_{pl}) es igual a la presión de retracción elástica de los pulmones y, en consecuencia, no hay flujo de aire. B) P_{pl} es superior a la presión de retracción elástica y, por tanto, la presión alveolar (P_{alv}) es positiva y existe flujo espiratorio. La presión intrabronquial es superior a la pleural, por lo que las vías aéreas están distendidas. C) P_{pl} es positiva. Entonces existe un punto en las vías aéreas (*PIP*, punto de igual presión) en el que las presiones intrabronquial y extrabronquial son iguales. Por tanto, las vías aéreas distales al *PIP* están distendidas y las proximales comprimidas. Las presiones están expresadas en cm H_2O (1 cm H_2O = 98.06 Pa).

están sometidas las vías aéreas distales. Es decir, para cada volumen pulmonar,

$$V' = \frac{P_1}{R_d}$$

Los valores de flujo límite medidos durante una maniobra de EF pueden ser anormales en los trastornos pulmonares asociados a alteraciones, tanto de las propiedades elásticas como de las propiedades resistivas. Por ejemplo, en el enfisema la distensibilidad pulmonar está elevada y la presión de retracción elástica está disminuida. Como la presión motriz está disminuida y, además, las vías aéreas son más compresibles, los flujos máximos medidos en la espiración forzada son inferiores a los normales.

BIBLIOGRAFÍA

Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Weibel ER . *The lung: scientific foundations* 2ª ed. Phyladelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997.

Hughes JMB, Pride NB. *Lung function tests. Physiological principles and clinical applications*. London, W.B. Saunders, 1999.

Macklem PT. Respiratory mechanics. *Ann Rev Physiol* 1978; 40:157-184.

Maklem PT, Mead J. *Handbook of physiology. The respiratory system. Mechanics of breathing*. Bethesda, American Physiological Society, 1986; Sec. 3, vol. III, parte I.

Mead J. Pulmonary mechanics. *Ann Rev Physiol* 1973; 35:169-192.

Capítulo 47

Fisiología de la pleura

Richard W. Light y Jaume Ferrer Sancho

- Conceptos anatómicos
- Fisiopatología de la acumulación de líquido en el espacio pleural
- Consecuencias de la acumulación de líquido pleural
- Fisiología del neumotórax
- Bibliografía

CONCEPTOS ANATÓMICOS

La pleura es la membrana serosa que cubre el pulmón y la cara interior de la cavidad torácica. Se divide en *pleura visceral*, que cubre la parte exterior del pulmón y las cisuras interlobares, y *pleura parietal*, que cubre la parte interna de la pared torácica, el diafragma y el mediastino.

La pleura parietal está formada por una estructura irregular de tejido conectivo cubierto por una sola capa de células mesoteliales. En el interior de la capa conectiva de la pleura parietal hay vasos sanguíneos y linfáticos, junto con lagunas linfáticas que permiten el movimiento de líquido desde el espacio pleural al interior de los linfáticos. Las lagunas linfáticas están conectadas con la cavidad pleural por unas aberturas redondeadas u ovaladas de 2-6 µm de diámetro llamadas estomas, que se localizan preferentemente en la pleura parietal mediastínica y diafragmática. En el hombre, la pleura visceral es relativamente gruesa y se compone de dos capas, mesotelial y conectiva, separadas por una capa densa de tejido conectivo. La irrigación de la pleura visceral en el hombre se produce por la circulación sistémica, a través de las arterias bronquiales. Los vasos linfáticos de la pleura visceral no comunican con el espacio pleural.

La función primordial de las capas pleurales es la de facilitar el movimiento del pulmón en el interior de la caja torácica durante la respiración. Si el pulmón estuviera adherido directamente a la pared torácica, su expansión y retracción se verían limitadas. Revestido por la deslizante cobertura pleural, el pulmón, aunque permanece acoplado mecánicamente a la pared torácica, puede expandirse a lo largo de varios espacios intercostales en cada respiración. Sin embargo, en estudios clínicos y experimentales la sínfisis pleural no se ha asociado con una alteración significativa de la función pulmonar. La pleura visceral puede también proporcionar un soporte mecánico al pulmón, con lo que contribuye a mantener la forma del mismo, limita su expansión y favorece por tanto la retracción.

Normalmente existe una pequeña cantidad de líquido en el espacio pleural, estimado en 0.13±0.06 mL/kg de peso en cada cavidad pleural. Este líquido suele contener aproximadamente 1700 leucocitos por mL. El recuento celular diferencial está compuesto por 75% de macrófagos, 23% de linfocitos, 1% de células mesoteliales, siendo escasa la presencia de otras células. El nivel de proteínas en el líquido pleural de animales sanos es inferior a 1.5 g/dL.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ACUMULACIÓN DE LÍQUIDO EN EL ESPACIO PLEURAL

En condiciones normales, existe una pequeña cantidad de líquido en el espacio pleural. Esta pequeña cantidad de líquido resulta del equilibrio entre diversos componentes (Fig. 47.1):

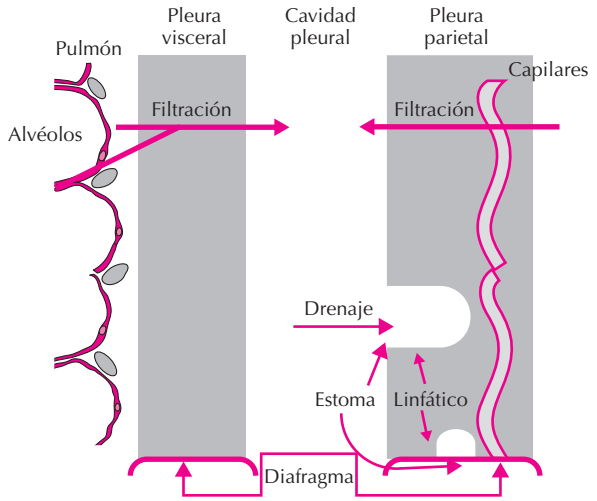


Figura 47.1. Esquema de la dinámica de fluidos en el espacio pleural. La filtración de líquido se produce sobre todo en la pleura parietal, mientras que el drenaje es exclusivo de la pleura parietal.

1) Normalmente, existe una filtración de líquido hacia la cavidad pleural desde los capilares de la pleura parietal, que se ha calculado en 0.01 mL/kg/h.

2) Se produce una absorción de líquido pleural por los linfáticos de la pleura parietal. Dado que la capacidad de drenaje linfático de líquido pleural supera en más de 20 veces la filtración, la cavidad pleural se mantiene relativamente libre de líquido.

3) El líquido pleural se acumula en el espacio pleural cuando el grado de filtración excede la capacidad del sistema linfático para drenar el líquido, ya sea por un aumento de la producción de líquido o por una disminución de la capacidad de drenaje de los linfáticos. En ambos casos se produce un derrame pleural. Lo más frecuente es que se acumule líquido pleural por un aumento en la formación de líquido. En el caso de una obstrucción del sistema linfático, aun cuando ésta sea total, el derrame se acumularía a una velocidad de sólo 0.02 mL/kg/h, lo que equivale a 14.4 mL/día en un individuo de 60 kg de peso.

4) La causa más frecuente de aumento en la formación de líquido pleural es la existencia de un aumento de líquido en el intersticio pulmonar. Alrededor del 25% del líquido que ocupa el intersticio del pulmón se elimina hacia la cavidad pleural. Este mecanismo es el que, con gran probabilidad, explica el derrame pleural que se produce en la insuficiencia cardíaca, la neumonía y la embolia pulmonar. Si los gradientes de presión hidrostática y oncótica se alteran, se produce un aumento de la formación de líquido en los capilares de la pleura parietal. Esto ocurre tanto por aumento de la presión oncótica en la pleura o disminución de la misma en sangre como por aumento de la presión hidrostática en la circulación sistémica o disminución de la misma en la cavidad pleural. La formación de líquido pleural también se ve aumentada si se produce un aumento de

la permeabilidad capilar pleural, debido a una inflamación u otras causas. Este último mecanismo es probablemente responsable en muchos casos de derrame pleural neoplásico y se cree que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) está involucrado en este aumento de permeabilidad vascular. Otras causas de aumento de la formación de líquido pleural son la presencia de ascitis, debido a comunicaciones diafragmáticas, y la entrada de quilo o de sangre en la cavidad pleural, dando lugar a un quilotórax o a un hemotórax, respectivamente. Entre las causas de disminución del drenaje de líquido pleural se encuentran la alteración del sistema linfático, ya sea por obstrucción en la pleura parietal, por afectación de ganglios mediastínicos o por elevación de la presión venosa.

CONSECUENCIAS DE LA ACUMULACIÓN DE LÍQUIDO PLEURAL

El volumen de un órgano distensible como el pulmón depende de la diferencia de presión a través de su pared. Cuando se acumula líquido pleural, se produce un aumento de la presión pleural, lo cual provoca un incremento del tamaño del hemitórax y una disminución del tamaño del pulmón y el corazón, o bien una combinación de lo anterior. Las pruebas de función pulmonar se ven afectadas en presencia de derrame pleural. En los pacientes afectados se produce un aumento medio de la capacidad vital de 200 mL y de la capacidad pulmonar total de 350 mL por cada 1000 mL de líquido pleural que se extrae, aunque se ha comprobado que existe una notable variabilidad interindividual. Los gases arteriales también se alteran por el derrame pleural. En cerdos, se ha demostrado que cuando se acumula líquido pleural en una cantidad superior a 30 mL/kg se produce una importante hipoxemia e hipercapnia. En los pacientes, la PaO_2 puede verse reducida, y tiende a ser ligeramente superior en decúbito lateral con el hemitórax afectado en posición superior. El principal mecanismo que explica la hipoxemia arterial de los pacientes con derrame pleural es un cortocircuito (*shunt*) intrapulmonar que no se altera con la evacuación de líquido pleural.

Existe una relación entre la repercusión clínica del derrame pleural y los cambios del diafragma, lo cual permite la distinción de tres grupos. En el primer grupo, el hemidiafragma mantiene su forma de cúpula y funciona normalmente. Los pacientes con derrames de este tipo no suelen presentar disnea, aun cuando el derrame sea de gran tamaño. En el segundo grupo, el diafragma está aplanado y no se desplaza de forma sincrónica con la respiración, con lo que el paciente suele tener disnea que mejora rápidamente al extraer líquido mediante toracocentesis. Los pacientes clasificables en el tercer grupo tienen una alteración idéntica a los del segundo, aunque de forma más marcada, por lo que suelen tener disnea intensa que mejora al evacuar el líquido pleural.

La presencia de líquido pleural también puede empeorar la función cardíaca. Se ha comprobado de forma experimental que, si se introduce suero salino en las dos cavidades pleurales de perros en respiración espontánea, al aumentar la presión pleural media por encima de 6.5 cm H_2O (1 cm H_2O = 98.06 Pa), se produce un colapso diastólico del ventrículo derecho. Además, cuando la presión pleural media alcanza los 19.5 cm H_2O, se produce una disminución del 50% en el volumen sistólico y de un 33% en el gasto cardíaco. En el hombre, la presencia de derrame pleural de gran tamaño se ha asociado a colapso del ventrículo izquierdo e hipotensión.

FISIOLOGÍA DEL NEUMOTÓRAX

Si se produce una comunicación entre el espacio pleural, cuya presión suele ser negativa, y las vías aéreas o el aire exterior, el aire entra en la cavidad pleural, con lo que se produce un neumotórax. En estos casos, el aire suele seguir entrando en la cavidad pleural hasta que la presión pleural se iguala con la atmosférica o bien se cierra la comunicación. A diferencia del derrame pleural, en el que el aumento de presión varía a lo largo de toda la cavidad pleural por efecto de la gravedad, en el caso del neumotórax la presión se mantiene uniforme. El pulmón, al ser más pesado que el aire, se desplaza al fondo del hemitórax, al contrario de lo que ocurre en el derrame pleural. En consecuencia, la zona del pulmón que se ve afectada es la superior en el caso del neumotórax y la inferior en el derrame pleural.

Los pacientes con neumotórax tienen hipoxemia. En un estudio de 12 pacientes, la PaO_2 fue inferior a 80 mm Hg (10.64 kPa) en dos de ellos. Al extraer el aire de la cavidad pleural, la PaO_2 aumenta progresivamente hasta alcanzar los niveles previos al neumotórax. La hipoxemia suele ser extrema en casos de neumotórax a tensión.

La presencia de un neumotórax pequeño o moderado tiene muy poca influencia sobre la función cardíaca. Sin embargo, se ha demostrado experimentalmente que el neumotórax a tensión, definido como aquél en que la presión pleural es positiva durante todo el ciclo respiratorio, puede producir una caída del gasto cardíaco y de la presión arterial sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

Light RW: Physiological effects of pleural air or fluid. En: *Textbook of pleural diseases*. Light RW, Lee YC, Londres, Arnold Publishers 2003; 4:45-55.

Light RW: *Pleural diseases*. 4.ª ed. Baltimore, Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.

Light RW, Stansbury DW, Brown SE. The relationship between pleural pressures and changes in pulmonary function following therapeutic thoracentesis. *Am Rev Resp Dis* 1986;133:658-61.

Mulvey RB. The effect of pleural fluid on the diaphragm. *Radiology* 1965; 84:1080-6.

Nahid P, Broaddus VC: Liquid and Protein Exchange. En: *Textbook of pleural diseases*. Light RW, Lee YC, Londres, Arnold Publishers, 2003; 3:35-44.

Noppen M, de Waele M, Li R, *et al*. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162:1023-6.

Peng M-J, Wang N-S: Embryology and gross structure. En: *Textbook of pleural diseases*. Light RW, Lee YC, Londres, Arnold Publishers, 2003; 1:1-16.

Vaska K, Wann LS, Sagar K, Klopfenstein HS. Pleural effusion as a cause of right ventricular diastolic collapse. *Circulation* 1992; 86:609-17.

Capítulo 48

La circulación pulmonar

Antonio Artigas

- Introducción
- La circulación pulmonar
- La circulación bronquial
- La circulación capilar y el equilibrio hídrico
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Para realizar el intercambio gaseoso de O_2 y CO_2 entre el aire y la sangre, los vasos pulmonares se ramifican en una amplia red de capilares, que ponen la sangre en contacto con el aire a través de la interfase alveolocapilar, cuya superficie total en el adulto normal es de 140 m^2 aproximadamente. Todo el gasto cardíaco circula cada minuto a través de los pulmones, con una presión en la arteria pulmonar que es solamente un sexto de la presión en la aorta. Es decir, la circulación pulmonar o "circulación menor" es un sistema de flujo alto y presión baja, y no se puede considerar parte de la circulación regional en el sentido que lo son las circulaciones renal, hepática o coronaria. Estas características tienen su correlación con la estructura de los vasos pulmonares y explican la marcada influencia de las presiones intratorácicas sobre la hemodinámica pulmonar (véase Capítulo 45).

Además de participar en el intercambio gaseoso, la circulación pulmonar tiene cuatro funciones secundarias no relacionadas con la respiración: sirve de reservorio de sangre, actúa como filtro de partículas en la sangre venosa, tiene actividades metabólicas, y participa en los mecanismos de defensa celular y humoral pulmonar.

El volumen total de sangre de toda la circulación pulmonar es aproximadamente de 500 mL, es decir, el 10% del volumen total de sangre circulante (5000 mL). La enorme elasticidad de los vasos sanguíneos pulmonares y el árbol vascular de las zonas superiores pulmonares (normalmente menos perfundido) permiten que el pulmón aumente su volumen sanguíneo con elevaciones relativamente pequeñas de las presiones arterial o venosa pulmonares, por ejemplo durante el ejercicio o al pasar de la posición ortostática a decúbito supino.

Otra función del pulmón es filtrar la sangre. Los pequeños trombos sanguíneos o émbolos de grasa o aire son eliminados de la circulación antes de que puedan llegar al cerebro o a otros órganos vitales. Las células endoteliales que tapizan los vasos pulmonares liberan sustancias fibrinolíticas y anticoagulantes que ayudan a disolver los trombos.

El pulmón también participa en los mecanismos de defensa celular y humoral pulmonares a través de las inmunoglobulinas (IgA) y de los macrófagos pulmonares.

Otra función importante de la circulación pulmonar es el metabolismo de hormonas vasoactivas. Una de estas sustancias es la angiotensina I, la cual se activa y se convierte en angiotensina II por la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) localizada en la superficie de las células endoteliales de los capilares pulmonares. La activación es extraordinariamente rápida, y el 80% de la angiotensina I puede convertirse en angiotensina II (potente vasoconstrictor) durante un único paso a través de los vasos pulmonares.

El metabolismo de las hormonas vasoactivas por la circulación pulmonar parece ser bastante selectivo. Algunas hormonas vasoactivas, entre ellas la bradiquinina, la serotonina y las prostaglandinas E_1, E_2 y $F_{2\alpha}$ son inactivadas casi por completo por las células endoteliales pulmonares. Otras prostaglandinas, como la A_1 y la A_2, pasan a través del pulmón sin ser modificadas. La noradrenalina se inactiva en los pulmones, pero la adrenalina, la histamina y la vasopresina pasan a través de la circulación pulmonar sin ser modificadas.

La circulación pulmonar participa aportando sustancias para la síntesis de varias sustancias esenciales para el funcionamiento pulmonar, tales como los fosfolípidos del surfactante, la elastina y el colágeno que forman el armazón estructural del pulmón, y los mucopolisacáridos del moco bronquial.

LA CIRCULACIÓN PULMONAR

Presiones vasculares pulmonares

Las presiones en la circulación pulmonar son notablemente bajas. La presión arterial pulmonar es aproximadamente una quinta parte de la existente en la circulación periférica. En la Figura 48.1 se representa un diagrama esquemático de las circulaciones pulmonar y sistémica con los valores normales de las presiones intravasculares. La presión media de la arteria pulmonar (Pap) es de apenas unos 15 mm Hg (2 kPa), comparada con los 100 mm Hg (13.3 kPa) de la aorta. Las presiones sistólica y diastólica alcanzan 25 y 8 mm Hg (3.33 y 1.06 kPa), respectivamente, lo que indica que es una presión muy pulsátil. El gradiente de presión para el flujo pulmonar es la pequeña diferencia (10 mm Hg; 1.33 kPa) entre la presión media en la arteria pulmonar (15 mm Hg; 2 kPa) y la presión en la aurícula izquierda (5 mm Hg; 0.67 kPa). Estas presiones pulmonares se miden utilizando un catéter flotante de Swan-Ganz, que consiste en un tubo delgado y flexible cuyo extremo distal se encuentra rodeado por un balón inflable. Este catéter, introducido a través de una vena periférica, se avanza con el balón hinchado siguiendo la circulación sanguínea hasta que queda enclavado en una pequeña rama de la arteria pulmonar. Cuando el flujo de sangre se interrumpe por el balón inflado, la punta del catéter mide la presión existente a partir de ese punto, es decir, la presión venosa pulmonar (Pvp), la cual refleja a su vez la presión en la aurícula izquierda (Fig. 48.2). La presión capilar se encuentra a mitad de camino entre la Pap y la Pvp, y hay trabajos que sugieren que gran parte de la caída de presión se produce dentro del lecho capilar. La posibilidad de acoplar la medida del gasto cardíaco por termodilución y la medición de las presiones de la circulación pulmonar en un mismo catéter ha permitido hoy en día realizar mediciones hemodinámicas de forma continua en seres humanos.

El valor de las presiones expuestas se obtiene utilizando como presión de referencia la atmosférica; sin embargo, los vasos pulmonares están sometidos a la influencia de las presiones circundantes, que cambian durante el ciclo respiratorio y que modifican de forma sustancial las presiones vasculares. Llamamos presión trans-

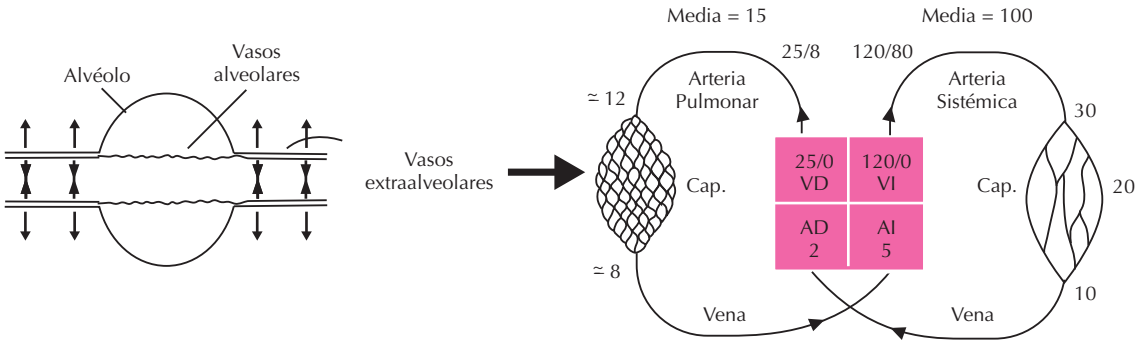


Figura 48.1. Las presiones sanguíneas en la circulación pulmonar y sistémica son diferentes. A diferencia de la circulación sistémica, la circulación pulmonar constituye un sistema de baja presión y baja resistencia. Las presiones se indican en mm Hg (100 mm Hg ≡ 13.3 kPa).

mural a la que se mide en el interior del vaso sanguíneo pero tomando como referencia la presión de los tejidos circundantes: $\mathbf{P_{transmural} = P_{intravascular} - P_{perivascular}}$.

Los capilares pulmonares **(vasos alveolares)** están íntimamente rodeados por los alvéolos y, en consecuencia, están sujetos al colapso o distensión según las presiones que se registran en su interior o alrededor de ellos. Por lo común la presión efectiva es la presión alveolar, y cuando ésta aumenta por encima de la presión interna de los capilares, éstos se colapsan. A medida que el pulmón se expande, los vasos sanguíneos de mayor calibre **(vasos extraalveolares)** se abren por efecto de la tracción radial del parénquima pulmonar elástico que los rodea. Los vasos de gran calibre próximos al hilio se encuentran fuera del parénquima pulmonar y están expuestos a la presión mediastínica o intrapleural.

El flujo sanguíneo

En condiciones normales, el flujo sanguíneo a través de los pulmones es la totalidad del gasto cardíaco, excepto la pequeña cantidad de sangre que drena directamente de las venas bronquiales a los pulmones y de las venas de Tebesio al ventrículo izquierdo. Un adulto en condiciones normales de reposo y en decúbito supino tiene un gasto cardíaco que varía de 3 a 7 L/min, y que puede llegar a ser de 25 a 30 L/min durante un ejercicio máximo. Normal-

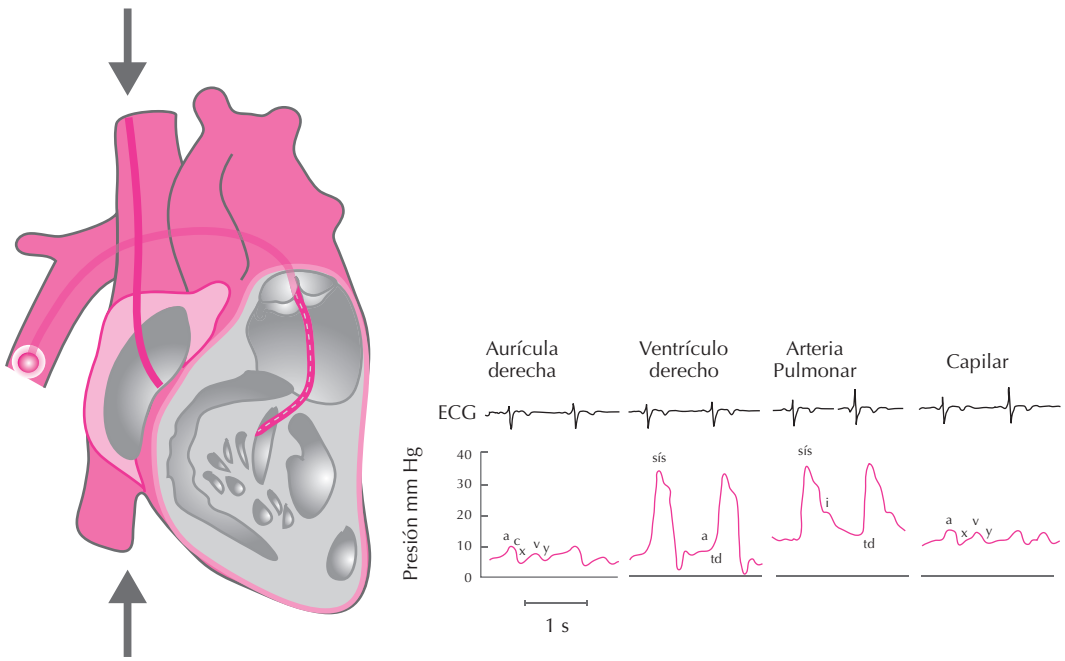


Figura 48.2. Registros de las presiones normales obtenidas al avanzar un catéter de Swan-Ganz flotante desde la aurícula derecha hasta la posición de oclusión de la arteria pulmonar (100 mm Hg ≡ 13.3 kPa).

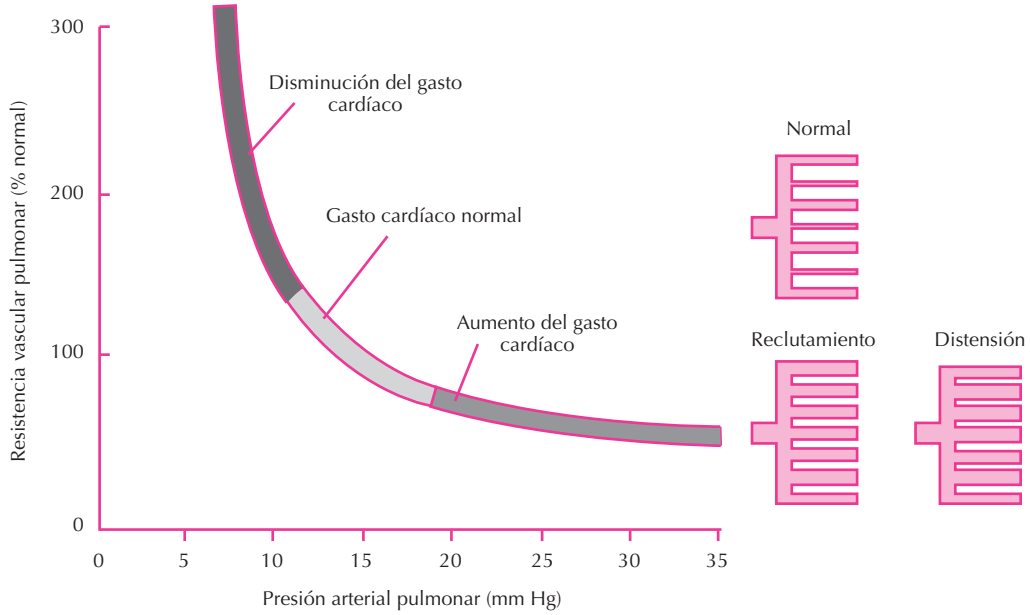


Figura 48.3. Caída de la resistencia vascular pulmonar a medida que aumenta la presión arterial pulmonar debido al reclutamiento (apertura de vasos que antes estaban cerrados) y distensión con aumento del calibre de los vasos (100 mm Hg ≡ 13.3 kPa).

mente el gasto cardíaco se expresa normalizado a la superficie corporal y expresado como índice cardíaco, siendo sus valores normales de 2.8 a 4.2 L/min/m^2.

Resistencia vascular pulmonar

La resistencia vascular expresa la relación entre la presión y el flujo sanguíneo, siendo la presión la diferencia entre la presión de entrada y la de salida. Si la presión de perfusión pulmonar es de 10 mm Hg (1.33 kPa) y el gasto cardíaco de 5 L/min, la resistencia vascular pulmonar (RVP) será de 2 mm Hg/L/min, una décima parte de la resistencia vascular de la circulación periférica. El cálculo de este valor no describe de forma completa las propiedades de presión-flujo del sistema. Una característica singular de este sistema de baja resistencia de los vasos pulmonares es su capacidad para disminuir dicha resistencia cuando aumenta el gasto cardíaco. Cuando la Pap aumenta debido a un incremento del gasto cardíaco, se produce una disminución sustancial en la RVP (Fig. 48.3). Estas respuestas son muy diferentes de las observadas en la circulación sistémica. Los responsables de este fenómeno son dos mecanismos locales: el reclutamiento y la distensión capilar. En condiciones normales algunos capilares están cerrados debido a la baja presión de perfusión. Cuando el flujo de sangre y la Pap aumentan, los vasos colapsados se abren, disminuyendo así la RVP. Este proceso de abertura de capilares se denomina **reclutamiento capilar,** y es el principal mecanismo que produce la caída de la RVP cuando aumenta el gasto cardíaco y se eleva la Pap que se encontraba a niveles bajos. La presión mínima a partir de la cual existe flujo sanguíneo se denomina presión crítica de apertura. El segundo mecanismo es la **distensión capilar**, el ensanchamiento de segmentos capilares que ocurre debido a que los capilares pulmonares son extremadamente delgados y muy elásticos. Aparentemente es el mecanismo predominante del descenso de la RVP a presiones vasculares relativamente altas. El reclutamiento capilar y la distensión son los responsables de evitar una sobrecarga en el corazón derecho y de impedir la aparición de edema pulmonar por aumento de la presión capilar durante un ejercicio intenso. Esta disminución de la RVP también facilita el intercambio gaseoso al disminuir la velocidad del flujo sanguíneo y aumentar la superficie del capilar. La pendiente de la relación presión-flujo sanguíneo representa un valor dinámico real de la RVP que identifica el punto de presión crítico de apertura a partir del cual existe flujo sanguíneo (Fig. 48.4). La RVP puede estar elevada por el aumento del punto crítico de apertura (p. ej., embolia pulmonar) o por aumento del tono vascular o de la pendiente de la relación flujo-presión (p. ej., vasoconstricción hipóxica).

Regulación de la circulación pulmonar

La RVP y la distribución del flujo sanguíneo se pueden modificar por diversos factores pasivos (volumen pulmonar y gravedad) y factores activos (nervioso, hormonal y local).

Efecto de los volúmenes pulmonares

La insuflación pulmonar con aumento del volumen pulmonar y de la presión alveolar producirá un efecto con-

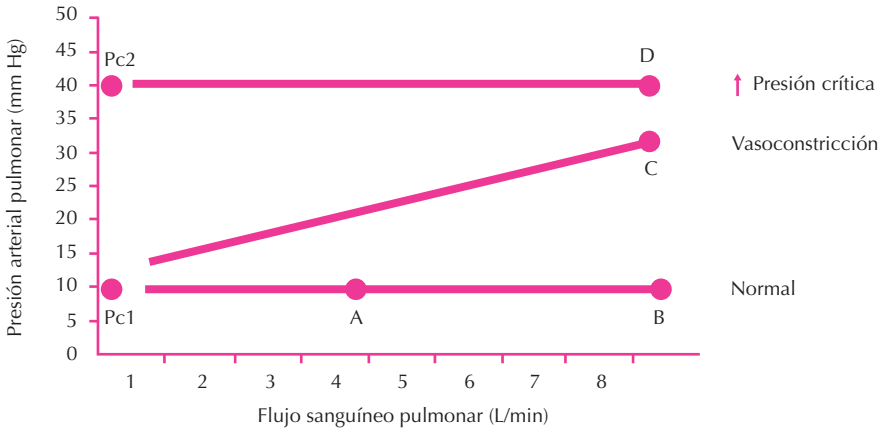


Figura 48.4. Relación presión-flujo en la circulación pulmonar. En condiciones normales el aumento del flujo sanguíneo pulmonar ($\dot{Q}p$) no incrementa apenas la presión arterial pulmonar (Ppa) (del punto A al B). Sin embargo, cuando existe una elevación de la resistencia vascular pulmonar (RVP) por vasoconstricción, el mismo incremento de $\dot{Q}p$ produce un aumento del Pap (punto C). Cuando la presión crítica de apertura está elevada (Pc2) debido a una embolia pulmonar, la pendiente de la relación Ppa-$\dot{Q}p$ es la misma que en condiciones normales (punto D) (100 mm Hg ≡ 13.3 kPa).

trapuesto sobre los vasos extraalveolares e intraalveolares: disminuye progresivamente el calibre de los vasos alveolares, mientras que los vasos extraalveolares aumentan su diámetro. El fenómeno opuesto ocurre con la disminución del volumen pulmonar (p. ej., colapso pulmonar), en la que se reducen las fuerzas elásticas que mantienen abiertos los vasos extraalveolares y disminuye su calibre. El efecto sobre la RVP global consiste en que ésta se hace máxima en ambos extremos del volumen pulmonar (volumen residual y capacidad pulmonar total) y es mínima a capacidad residual funcional (Fig. 48.5).

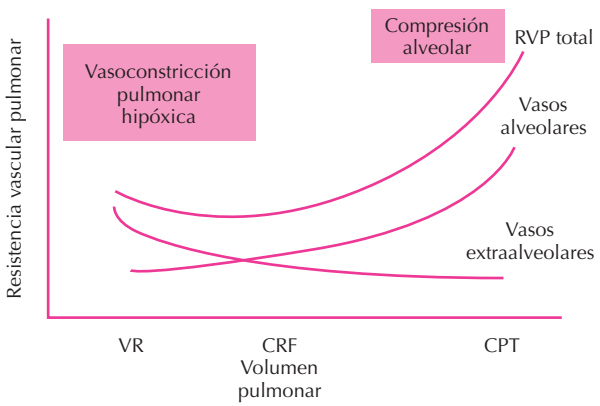


Figura 48.5. Efecto del volumen pulmonar sobre la resistencia vascular pulmonar (RVP). A bajos volúmenes pulmonares (volumen residual: VR) la resistencia es grande porque los vasos extraalveolares se estrechan, y a grandes volúmenes (capacidad pulmonar total: CPT) los capilares se estiran y su calibre disminuye. La RVP es mínima en condiciones de capacidad residual funcional (CRF).

Efecto de la gravedad

La sangre representa aproximadamente la mitad del peso del pulmón, y el efecto de la gravedad sobre la distribución de la sangre y del flujo sanguíneo es muy acusado. En un individuo en bipedestación, la gravedad produce un aumento casi lineal del volumen y el flujo sanguíneo en la parte inferior del pulmón (base) respecto a la parte superior (vértice). La distancia entre el vértice y la base pulmonar es de unos 30 cm. Dado que el corazón se halla equidistante de ambos puntos, la Pap en la parte superior del pulmón (15 cm por encima del corazón) es unos 11 mm Hg (1.46 kPa) menor que la presión media en el centro del pulmón, mientras que en la base de los pulmones (15 cm por debajo del corazón) la presión es 11 mm Hg (1.46 kPa) mayor que dicha presión media. La baja presión arterial en el vértice logra que los capilares se colapsen y se reduzca el flujo sanguíneo, mientras que en la base los capilares están distendidos y el flujo sanguíneo es mayor.

Puesto que la distribución del flujo sanguíneo está afectada por la fuerza de la gravedad, los cambios de posición del cuerpo también afectarán a dicha distribución. Por ejemplo, cuando el individuo esté en decúbito supino, el flujo de sangre se distribuirá de forma relativamente homogénea desde el vértice hasta la base, pero estará aumentado en las zonas dorsales más declives. En un individuo en bipedestación el ejercicio tiende a contrarrestar los efectos de la gravedad, al aumentar la Pap y producirse el reclutamiento capilar de las zonas superiores, con lo que se reducen las diferencias regionales.

Los pulmones pueden dividirse en 3 zonas para ilustrar la distribución desigual de la perfusión capilar en función del equilibrio de las presiones alveolar (P_A), arterial y venosa pulmonar (Fig. 48.6). La **zona 1** se caracteriza por P_A > Pap > Pvp, siendo muy pequeña o inexistente en un individuo normal, ya que la Pap pulsátil es suficiente para

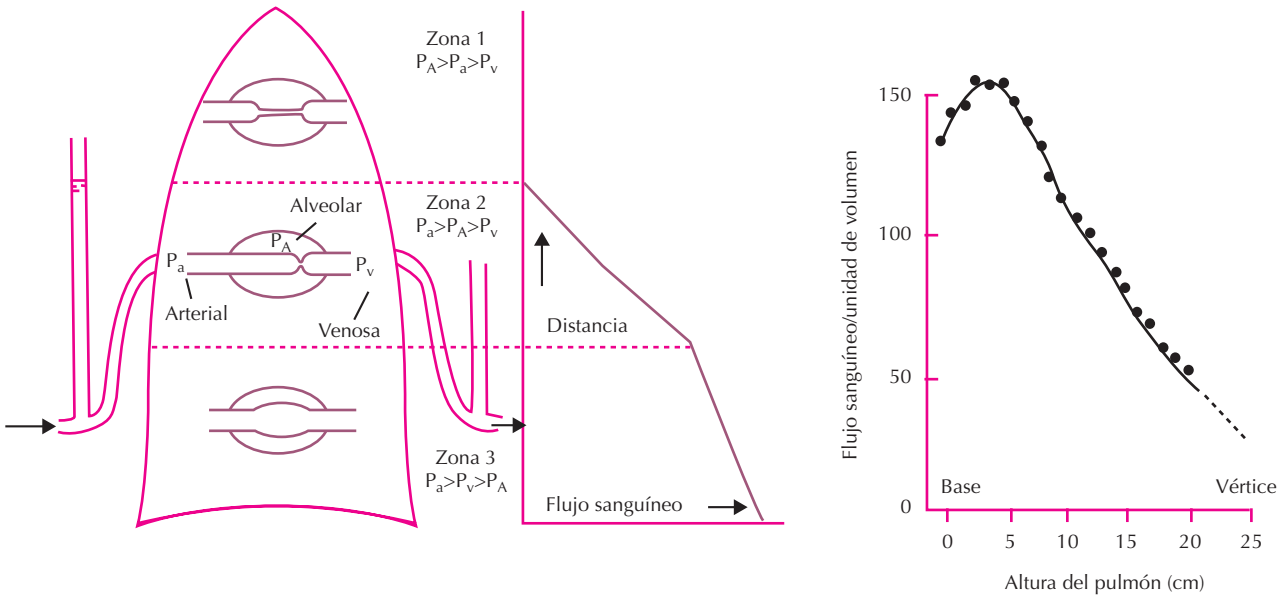


Figura 48.6. Modelo que permite expresar la falta de uniformidad del flujo sanguíneo pulmonar en función de las presiones que intervienen a nivel de los capilares (según West). En posición vertical, el flujo sanguíneo pulmonar es mayor en la base.

mantener los capilares parcialmente abiertos en los vértices de los pulmones. Esta zona 1 puede producirse fácilmente en condiciones que elevan la presión alveolar (p. ej., ventilación mecánica con volúmenes muy elevados) o si disminuye la Pap (p. ej., hemorragia grave).

En la parte media del pulmón se produce una situación de **zona 2**, en la que la Pap, debido al aumento del efecto hidrostático, es mayor que la P_A. La presión venosa (Pvp) es menor que la P_A. En una zona 2, el flujo de sangre está determinado por la diferencia entre Pap y P_A, y no por la diferencia entre las presiones arterial y venosa. El gradiente de presión en la zona 2 se representa como Pap > P_A > Pvp. Esto significa que la Pvp media en la zona 2 no tiene efecto sobre el flujo, a no ser que aquella supere la P_A. En la **zona 3**, la Pvp supera a la P_A y el flujo está determinado por la típica diferencia de presión arteriovenosa. El aumento de flujo de sangre en esta zona se debe principalmente a la distensión de los capilares y la disminución de la RVP. La presión de perfusión es igual en todas las zonas, pero la presión transmural aumenta progresivamente del vértice a la base con el consiguiente aumento del diámetro de los vasos y disminución de la RVP progresivamente en dirección caudal. Algunos autores han distinguido en la parte inferior de la base una zona 4 en la que el flujo sanguíneo vuelve a disminuir debido al aumento de la RVP por compresión de los vasos extraalveolares, lo que ocurre principalmente cuando disminuye el volumen pulmonar.

Vasoconstricción hipóxica

Aunque los cambios en la RVP en condiciones normales se producen principalmente por mecanismos pasivos, la RVP puede aumentar por el descenso de la PO_2 del gas alveolar **(hipoxia alveolar)**. En los vasos sistémicos, la hipoxemia produce vasodilatación, pero en los vasos pulmonares es la hipoxia alveolar la que provoca vasoconstricción de las pequeñas arterias pulmonares. Este fenómeno se acentúa aún más por la hipercapnia y por un pH bajo en la sangre. El mecanismo concreto no se conoce, pero es la hipoxia alveolar y no la de la sangre arterial pulmonar la que actúa directamente sobre las células musculares lisas de los vasos pulmonares produciendo vasoconstricción. La hipoxia alveolar produce un aumento de la liberación de sustancias vasoconstrictoras por las células endoteliales, principalmente endotelina 1 (ET-1), y al mismo tiempo una reducción de la síntesis de óxido nítrico, principal sustancia vasodilatadora pulmonar, potenciando aún más el efecto vasoconstrictor de la hipoxia alveolar. La curva de estímulo-respuesta de esta contracción no es lineal. Cuando se altera la PO_2 alveolar (P_AO_2) y supera los 100 mm Hg (13.3 kPa) se observa poco cambio de la RVP. No obstante, cuando se produce una P_AO_2 inferior a 70 mm Hg (9.31 kPa), aproximadamente, puede producirse una acentuada vasoconstricción con disminución del flujo sanguíneo, que puede anularse cuando la P_AO_2 es muy baja. Existen dos tipos de hipoxia alveolar, con diferentes implicaciones sobre la RVP. En la **hipoxia regional**, la vasoconstricción está localizada en una región específica del pulmón y sirve para desviar la sangre lejos de una región poco ventilada e hipóxica (p. ej., por obstrucción bronquial), mejorando la relación VA/Qp y el intercambio gaseoso. Cuando la hipoxia alveolar cesa (p. ej., al mejorar la ventilación alveolar), los vasos se dilatan y el flujo sanguíneo se restablece. La **hipoxia generalizada** provoca vasoconstricción en todo el pulmón,

elevando las RVP y la Pap. La hipoxia generalizada se produce cuando la P_AO_2 disminuye en grandes alturas o con la hipoxia crónica asociada a ciertas enfermedades respiratorias (p. ej., el enfisema o la fibrosis quística). La hipoxia generalizada prolongada puede volverse patológica y producir hipertensión arterial pulmonar, lo que conduce a la hiperplasia/hipertrofia de las células musculares lisas, estrechamiento de las paredes arteriales e hipertrofia ventricular derecha. La hipoxia generalizada desempeña un papel fisiopatológico importante antes del nacimiento. En el feto, la RVP es extremadamente elevada debido a la hipoxia generalizada. Como consecuencia de esto, menos del 15% del gasto cardíaco se destina a los pulmones, y el resto se desvía al lado izquierdo del corazón a través del agujero oval y a la aorta por el conducto arterioso. Cuando los alvéolos se oxigenan en la primera respiración del recién nacido, el músculo liso vascular se relaja, los vasos se dilatan, la RVP se reduce drásticamente, el agujero oval y el conducto arterioso se cierran, y el flujo sanguíneo pulmonar aumenta de forma notable.

Control nervioso

Los vasos sanguíneos reciben fibras aferentes y eferentes de origen simpático y parasimpático, que son más numerosas en las arterias elásticas, menos en las musculares, y no existen en los vasos menores de 30 μm. Se supone que normalmente debe existir una regulación nerviosa de la motilidad vascular, pero se desconoce el alcance real de la misma en condiciones normales. Parece bastante seguro que la estimulación simpática produce aumento de la rigidez de las paredes de las arterias de mayor calibre y, en menor grado, una vasoconstricción pulmonar. La estimulación de las fibras parasimpáticas produce una vasodilatación que sólo se puede poner de manifiesto si hay un cierto grado de vasoconstricción previa.

Control humoral

Se sabe que múltiples sustancias que se producen normalmente en el organismo actúan sobre los vasos pulmonares. Algunas, como la adrenalina y la noradrenalina, aumentan considerablemente la RVP y se ha podido comprobar la presencia de receptores adrenérgicos α y β en los vasos pulmonares, siendo los α los predominantes. También la histamina produce vasoconstricción pulmonar, y el pulmón posee receptores H_1 y H_2 similares a los existentes en otros tejidos. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor pulmonar por acción directa sobre el músculo liso vascular, incluso en concentraciones tan pequeñas que no tienen efecto sobre la circulación sistémica. Por otra parte, la acetilcolina produce una ligera vasodilatación sobre la circulación pulmonar. Recientemente se ha descrito el importante papel que el **óxido nítrico (NO)** producido en el endotelio tiene como principal vasodilatador pulmonar. El NO se forma a partir de la L-arginina por acción del enzima NO sintetasa. El NO activa la guanilato ciclasa soluble, que provoca la relajación del músculo liso por medio de la síntesis del GMP cíclico. Los inhibidores de la síntesis del NO aumentan la vasoconstricción pulmonar hipóxica en preparados animales, y el NO inhalado en dosis muy pequeñas (inferior a 20 ppm) reduce de forma inmediata la vasoconstricción pulmonar hipóxica en el ser humano, y se inactiva rápidamente al unirse a la hemoglobina. En condiciones normales, la producción respiratoria endógena de NO se realiza principalmente en las fosas nasales y los senos paranasales, alcanzando una concentración de 0.1-20 ppm, y su autoinhalación ejerce un efecto vasodilatador pulmonar. La determinación del NO exhalado es un buen método para valorar la producción de NO del sistema respiratorio. El balance entre las acciones vasoconstrictoras y la vasodilatora producida por el NO determinará el tono vascular pulmonar.

LA CIRCULACIÓN BRONQUIAL

Las vías de conducción aérea tienen su propia circulación (la circulación bronquial), que es distinta de la circulación pulmonar (véase Capítulo 45). La circulación bronquial distribuye la sangre a la zona de conducción y a las estructuras adyacentes que dan soporte a los pulmones. Su función principal es nutrir las paredes de las vías de conducción y del tejido circundante. La circulación bronquial tiene una función secundaria consistente en calentar y humidificar el aire que entra, para reducir la pérdida por evaporación desde la superficie alveolar. En condiciones normales, la circulación bronquial no suministra sangre a las unidades respiratorias terminales, ya que a éstas llega la sangre a través de la circulación pulmonar. El retorno venoso desde la circulación bronquial se lleva a cabo por las venas bronquiales y las venas pulmonares. La presión arterial bronquial es aproximadamente la misma que en la aorta, y la resistencia vascular bronquial es mucho más alta que la RVP con un flujo sanguíneo bronquial de aproximadamente el 1-2% del gasto cardíaco.

LA CIRCULACIÓN CAPILAR Y EL EQUILIBRIO HÍDRICO

Dado que únicamente 0.2-1 μm de tejido separa la sangre capilar del aire pulmonar, es crítico mantener sin líquidos los alvéolos. Se cree que el intercambio de líquidos a través de la pared capilar obedece a la ley de Starling. La fuerza que tiende a impulsar el líquido hacia fuera del capilar es la presión hidrostática capilar menos la presión hidrostática del líquido intersticial (Pc-Pi). La fuerza que tiende a llevar el líquido hacia el interior del capilar es la presión coloidosmótica de las proteínas de la sangre menos la presión coloidosmótica de las proteínas del líquido intersticial (πc-πi). Esta fuerza depende del coeficiente de reflexión *p*, que indica la eficiencia de la pared capilar para impedir el paso de proteínas a través de ella. De esta forma, la salida de líquido neta = $K[(Pc-Pi)-p(\pi c-\pi i)]$, donde K es

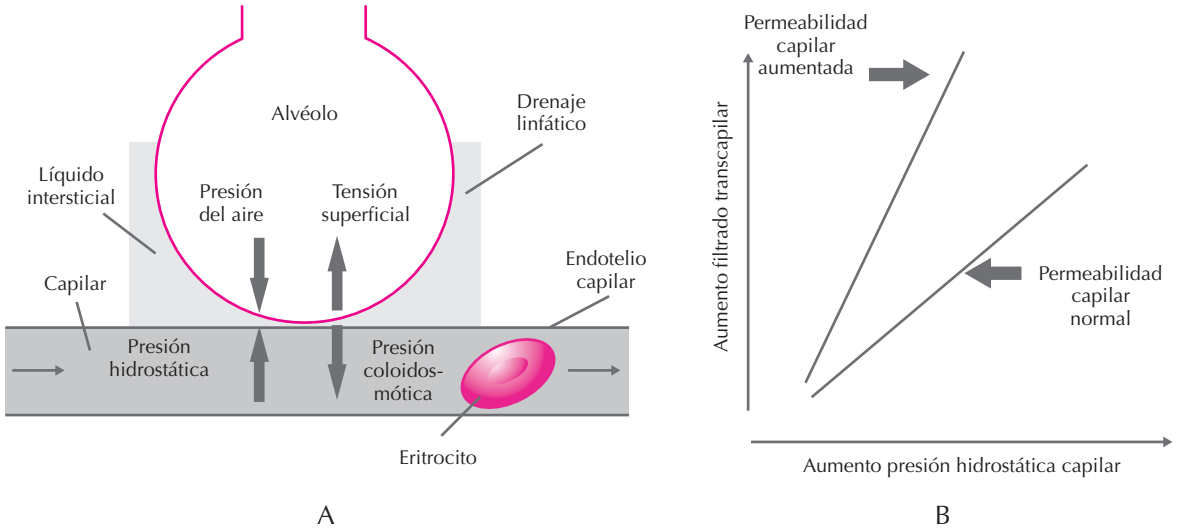


Figura 48.7. *A)* Intercambio de líquido en los capilares. El movimiento de líquido hacia dentro y hacia fuera de los capilares depende de la diferencia neta entre la presión hidrostática y la presión coloidosmótica. La presión alveolar se opone a la filtración y la tensión superficial alveolar aumenta la filtración. *B)* Para la misma presión hidrostática capilar, el filtrado capilar aumenta de forma importante cuando la permeabilidad está aumentada.

una constante denominada coeficiente de filtración. Además de estos factores, en el pulmón, la tensión superficial alveolar tiende a disminuir la presión intersticial y empuja el líquido hacia este espacio. Por el contrario, la presión alveolar tiende a comprimir el espacio intersticial incrementando la presión en él. Lamentablemente, el uso práctico de la ecuación de Starling es limitado porque ignoramos muchos de los valores. La presión coloidosmótica en el interior del capilar es de 28 mm Hg (3.72 kPa) aproximadamente. Probablemente la presión hidrostática capilar sea intermedia entre las presiones arterial y venosa (8-10 mm Hg; 1.06-1.33 kPa), pero es mucho más elevada en la base que en el vértice del pulmón. No conocemos la presión coloidosmótica del líquido intersticial, pero en la linfa pulmonar es de 20 mm Hg (2.66 kPa). No obstante, esta cifra puede ser más elevada que la del líquido intersticial que rodea a los capilares. La presión hidrostática intersticial no se conoce, pero se cree que está por debajo de la presión atmosférica (-2 mm Hg; -0.27 kPa). Es probable que la presión neta de la ecuación de Starling sea hacia el exterior (4 mm Hg; 0.53 kPa), ocasionando un pequeño flujo de linfa de 20 mL/hora en el hombre en condiciones normales (Fig. 48.7).

El líquido, una vez que sale de los capilares, se filtra hacia el intersticio de la pared alveolar y pasa por el espacio intersticial hacia los espacios perivasculares y peribronquiales del pulmón. En estos espacios se encuentran numerosos vasos linfáticos que ayudan a transportar el líquido hacia los ganglios linfáticos hiliares. Además, en estos espacios perivasculares la presión es baja, lo que facilita el drenaje del líquido. La forma incipiente de edema pulmonar se caracteriza por la ingurgitación de estos espacios peribronquiales y perivasculares; es el denominado edema intersticial. En un estado más avanzado de edema pulmonar, el líquido atraviesa la barrera epitelial alveolar y llega a los espacios alveolares. Entonces los alvéolos se llenan de líquido impidiendo su ventilación y la oxigenación de la sangre que pasa por ellas. El líquido empieza a inundar los espacios alveolares cuando se supera la capacidad máxima de drenaje del espacio intersticial y la presión en este espacio se eleva considerablemente. El edema pulmonar puede producirse principalmente por elevación importante (por encima de 25-30 mm Hg; 3.33-3.99 kPa) de la presión hidrostática capilar (p. ej., insuficiencia ventricular izquierda), lo que se denomina "edema pulmonar hidrostático o cardiogénico". El aumento de la permeabilidad capilar pulmonar (p. ej., en una sepsis) también es una causa frecuente de edema pulmonar a pesar de tener una presión capilar normal. Este último tipo de edema pulmonar se ha denominado "edema pulmonar de permeabilidad o lesión aguda pulmonar". En este caso, y debido al aumento de la permeabilidad por lesión de las células endoteliales vasculares pulmonares, no sólo pasa líquido sino también proteínas, agravando todavía más el edema alveolar. El edema alveolar se reabsorbe por transporte activo de las bombas de sodio y cloro hacia el espacio intersticial. El agua fluye pasivamente a través de los canales de agua transcelulares, las acuaporinas, que se localizan principalmente en las células epiteliales alveolares. Esta reabsorción del edema alveolar puede favorecerse por los betaagonistas y por ciertas catecolaminas como la dopamina.

BIBLIOGRAFÍA

Fishman AP. Pulmonary circulation. En: Fishman AP, Fisher AB, (ed.). *Handbook of Physiology: The Respiratory System.* Baltimore, Waverly, 1985.

Fishman AP. Regulation of the pulmonary circulation. En: *Pulmonary Diseases and Disorders*. New York, McGraw-Hill, 1980.

Matthay MA, Sakuma T. Pulmonary Edema: Formation and Reabsorption. En: Scharf SM, Pinsky MR, Magders (ed.). *Respiratory-Circulatory Interactions in Health and Disease*. *Lung Biology in Health and Disease*. New York, Marcel Dekker, 2001.

Payen D. Inhaled Nitric Oxide and Acute Lung Injury. En: Scharf SM, Pinsky MR, Magders (ed.). *Lung Biology in Health and Disease*. New York, Marcel Dekker, 2001; vol 157.

Pinsky MR, Dhainaut JF, Artigas A. *The pulmonary circulation: moving from passive to active control*. London, Saunders, 1996.

Ware LB, Matthay MA. Medical progress: The Acute Respiratory Distress Sydrome. *N Engl J Med* 2000; 344:1334-1349.

West JB. *Respiratory physiology. The Essentials*. 6th edition. Baltimore, Williams and Wilkins, 2000.

Capítulo 49

Intercambio pulmonar de gases

Roberto Rodríguez Roisin y Nicolás González Mangado

- Consideraciones generales
- Ventilación
- Shunt
- Difusión
- Relaciones ventilación-perfusión
- Distribución de la ventilación y mezclado intrapulmonar de gases
- Bibliografía

CONSIDERACIONES GENERALES

Como ya se ha señalado repetidamente a lo largo de los capítulos precedentes, la función primordial del pulmón consiste en garantizar un intercambio de gases adecuado para las necesidades del organismo, de forma que el aporte de oxígeno (O_2) necesario para las demandas metabólicas de los tejidos y la eliminación de anhídrido carbónico (CO_2) de éstos se lleven a cabo adecuadamente y de forma coordinada. Estos dos elementos constituyen, junto con el nitrógeno (N_2), los tres gases esenciales, denominados gases fisiológicos o simplemente respiratorios, que el pulmón moviliza de forma continua. En el aire ambiental, el oxígeno y el nitrógeno son dos gases dominantes, mientras que el anhídrido carbónico prácticamente no existe. En la actualidad, está plenamente aceptado que el movimiento de los gases respiratorios a través de la interfase alveolocapilar se realiza de manera pasiva, por difusión simple, de forma que su desplazamiento se lleva a cabo desde un área en la que el gas tiene una presión elevada, a otra con valores inferiores. En este sentido, el pulmón está perfectamente estructurado para que esta función se desarrolle con la mayor eficacia posible. Recuérdese a este respecto que la interfase alveolocapilar tiene un grosor muy reducido, media micra aproximadamente, y una superficie muy extensa, superior a los 140 m^2.

Desde el punto de vista fisiológico es fundamental definir con claridad el concepto de presión arterial (P) de un gas. A diferencia de los parámetros de mecánica pulmonar, como por ejemplo la ventilación-minuto, que suelen expresarse en condiciones BTPS, es decir, a temperatura corporal (Body Temperature) y presión ambiental (atmosférica), saturada con vapor de agua (Pressure Saturated) o húmeda, el volumen de un gas suele expresarse en condiciones STPD, esto es, a temperatura estándar (Standard Temperature) y presión ambiental seca (Pressure and Dry). En consecuencia, para convertir el volumen de un gas de unidades BTPS a STPD debe multiplicarse por la siguiente expresión:

$$[273/310] \times [P_B - 47]/758$$

en la que P_B corresponde a la presión atmosférica en mm Hg y 47 a la presión del vapor de agua a temperatura corporal. Para obtener la presión parcial de un gas se multiplica su concentración (o fracción) porcentual (F) por la presión atmosférica (total) que, a nivel del mar y a una temperatura ambiental templada (entre 15 y 25°C), suele oscilar alrededor de 58 mm Hg. Por su parte, la fracción porcentual de oxígeno en el aire suma exactamente 20.9%. Por lo tanto, en condiciones ambientales, es decir, sin la influencia del vapor de agua corporal, la PO_2 ambiental debe situarse alrededor de 159 mm Hg, resultado del producto de P_B y FO_2 (760 mm/Hg × [20.9/100] = 159 mm Hg). Sin embargo, en el interior del organismo se incorpora un elemento esencial, el vapor de agua (H_2O), cuya presión parcial a la temperatura corporal del ser humano (aproximadamente, 37°C) es igual a 47 mm Hg. En consecuencia, la presión parcial del aire inspirado (I) (PIO_2) se acerca a 150 mm Hg, resultante del producto de P_B menos PH_2O, por un lado, y la FIO_2, por otro ([760 – 47 mm Hg × [20.9/100] = 150 mm Hg). En suma, la relación entre presión parcial y fracción porcentual de un gas en el medio corporal queda regulada así:

$$P_{GAS} = [P_B - PH_2O] \times F_{GAS}$$

También resulta de interés recordar que en una mezcla gaseosa, tanto a nivel exterior atmosférico como alveolar, la presión parcial de un gas contenido en su interior es ejercida independientemente, como si ocupara todo el volumen de la mezcla y no hubiera otros gases. Así, la presión total de dicha mezcla equivale a la suma de las presiones individuales (parciales) de cada gas. Este principio, también conocido como *ley de Dalton,* cuando se aplica a la luz alveolar queda expresado así:

$$P_B = PN_2 + PH_2O + PCO_2$$

A efectos prácticos la presión alveolar (PA)* se iguala a la presión atmosférica. Dado que la PN_2 alveolar puede ser considerada constante, la PO_2 y la PCO_2 alveolares se erigen en los elementos determinantes esenciales de la PO_2 alveolar, de forma que:

$$P_B = PAO_2 + PAH_2O + PACO_2$$

De ahí que:

$$PAO_2 = [P_B - PAH_2O] - PACO_2$$

Esta presión es muy parecida a la ecuación de gas alveolar, expresada en forma simplificada (véase más adelante).

El valor de PO_2 en sangre arterial (a), corresponde a la presión parcial ejercida por el oxígeno que se halla disuelto en el plasma. Es fundamental que éste no sea confundido con la cantidad de oxígeno que se halla unida a la hemoglobina en combinación química reversible, ni tampoco con la cantidad total de oxígeno existente en sangre, suma del que está disuelto y unido (contenido de O_2) (véase Capítulo 50). Suele también expresarse en mm Hg, aunque la nomenclatura actual tiende a optar por el término kilopascal (kPa) del Sistema Internacional (SI) de unidades (1 torr = 1 mm Hg = 0.133 kPa; 1 kPa = 7.5006 mm Hg o torr). Los valores normales de PO_2 arterial, en condiciones de reposo y a nivel del mar, oscilan casi siempre entre 90 y 110 mm Hg, con escasas variaciones y tienden a mantenerse a medida que el hombre envejece (entre 20 y 70 años de edad descienden tan sólo a 6 mm Hg). La PCO_2 arterial, o presión parcial ejercida por anhídrido carbónico disuelto en sangre arterial, también se expresa en las mismas unidades que la PO_2. Sus valores normales oscilan

* PA es la expresión de la presión alveolar a efectos de intercambio de gases, mientras que $P_{a/v}$ lo es a efectos mecánicos exclusivamente.

entre 33 y 37.5 mm Hg y se modifica a 4 mm Hg con la edad. Estos cambios discretos ligados a la edad obedecen a un desequilibrio progresivo de las relaciones ventilación-perfusión, cuyo mecanismo no está esclarecido. Una tercera variable gasométrica de interés es la PO_2 en sangre venosa mezclada (PvO_2), que corresponde a la presión parcial ejercida por el oxígeno disuelto en la sangre venosa que circula por la arteria pulmonar. Sus cifras normales, también en reposo y a nivel del mar, suelen oscilar entre 37 y 43 mm Hg. Como se comentará, esta última variable representa un excelente marcador del estado hemodinámico de individuo, específicamente del gasto cardíaco y, también, del consumo de oxígeno.

La Figura 49.1 es útil para tener una visión global de los diversos pasos (o peldaños) que debe seguir la presión parcial de oxígeno desde el aire exterior (ambiental) hasta alcanzar el nivel mitocondrial celular. También conocida como «cascada del oxígeno», esta figura recoge claramente los distintos niveles, cada vez más reducidos de la PO_2 que van desde 150 mm Hg, como media inspiratoria, hasta aquellos mucho más modestos, propios de los tejidos. Obsérvese que en el alvéolo las cifras de PO_2 oscilan alrededor de 100-110 mm Hg mientras que en el capilar pulmonar estos valores alcanzan ya 90-100 mm Hg para finalmente, a nivel místico, situarse cerca de 40 mm Hg. El primer eslabón que hace reducir los valores de PO_2 desde 150 hasta 110 mm Hg obedece a la ventilación alveolar propiamente dicha. Ésta comporta, por un lado, el aporte de oxígeno al alvéolo procedente del aire inspirado y, por otro, la captación de oxígeno por la circulación pulmonar para su transporte a los tejidos, aporte que viene regulado por las demandas metabólicas del organismo o consumo de oxígeno. Simultáneamente, la PCO_2 alveolar desempeña un papel inverso. Ausente en el aire inspirado, durante la espiración se elimina en el alvéolo procedente del anhídrido carbónico, disuelto en sangre venosa mezclada. A efectos prácticos la PCO_2 correspondiente al alvéolo y al capilar (arterial) pulmonar son idénticas, mientras que la PCO_2 en sangre venosa mezclada alcanza una media de 45-47 mm Hg. Así pues, la ventilación alveolar equilibra el oxígeno que es captado y transportado y, también, el anhídrido carbónico que es producido por el organismo y eliminado al exterior. Resulta de interés señalar que la intermitencia fluctuante de la ventilación-minuto, propia de los movimientos respiratorios, no es ningún obstáculo para que las cifras de PO_2 en el alvéolo oscilen, a nivel de capacidad residual funcional, tan sólo unos 4-5 mm Hg con cada respiración. Al igual que tampoco es problema el carácter pulsátil de la circulación pulmonar, resultado de las contracciones cardíacas. Así pues, tanto la ventilación alveolar como el flujo sanguíneo pulmonar deben ser contemplados como procesos continuos, a efectos del intercambio pulmonar de gases.

En un pulmón ideal, homogéneo y uniforme, la PO_2 alveolar y capilar son prácticamente iguales, de modo que en sujetos sanos, sobre todo en los más jóvenes, estos valores son casi idénticos. Sin embargo, existe una pequeña *diferencia* o *gradiente alveoloarterial de oxígeno* ($AaPO_2$), cuyos valores aumentan con la edad y que viene determinado esencialmente por dos fenómenos. El primero es la existencia de un porcentaje muy pequeño de sangre venosa que aboca directamente al compartimiento arterial, sin ponerse en contacto con el oxígeno alveolar (es el llamado *shunt pospulmonar*). El segundo viene condicionado por la presencia de desigualdades *topográficas*, naturales, de las *relaciones ventilación-perfusión* ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) pulmonares, desequilibrios que progresan con la edad. Llegados a este punto es importante destacar que la difusión alveolo-capilar de los gases no tiene, en condiciones normales, ningún papel relevante sobre el gradiente alveoloarterial del oxígeno. A nivel místico, la PO_2 presenta valores muy reducidos, próximos a 1 mm Hg, dependientes de las características y actividad propias de cada órgano y, sobre todo, de su *consumo* o *captación de oxígeno*. Sin embargo, es a nivel mitocondrial donde se produce la auténtica respiración celular, centro vital de todo el transporte periférico de oxígeno.

La presión parcial que ejercen los tres gases respiratorios (*oxígeno, anhídrido carbónico y nitrógeno*) en cualquiera de los 300 millones de unidades alveolares

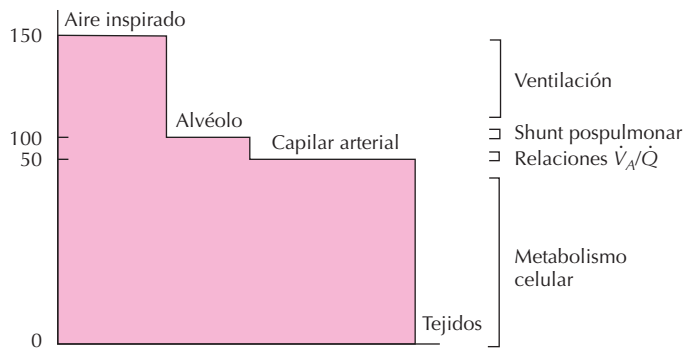


Figura 49.1. Esquema representativo de las presiones parciales de oxígeno desde el exterior (atmósfera) hasta los alvéolos. (Para su explicación, véase el texto.)

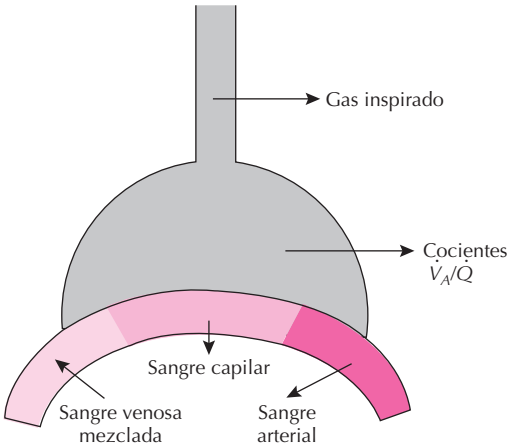


Figura 49.2. Factores principales que determinan la presión parcial de los gases respiratorios en la unidad alveolar ($\dot{V}_A/\dot{Q}$ = ventilación-perfusión).

funcionales que componen el parénquima pulmonar, viene determinada esencialmente por tres factores (Figura 49.2: 1) la composición del gas inspirado, dependiente de la fracción inspiratoria de oxígeno y de la ventilación global; 2) los cocientes o relaciones ventilación-perfusión pulmonares; y, 3) la composición de la sangre venosa mezclada, función del flujo sanguíneo o gasto cardíaco del organismo y, también, del consumo de oxígeno tisular.

La figura 49.3 ilustra los factores intra y extrapulmonares que pueden determinar o regular la PO_2 y PCO_2

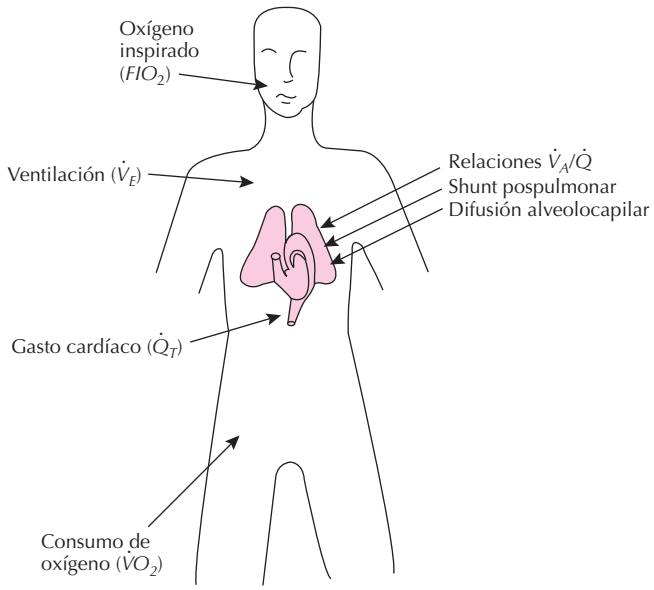


Figura 49.3. Actores intra y extrapulmonares determinantes de las presiones parciales de oxígeno y anhídrido carbónico del organismo.

arteriales. En cuanto a la PO_2 arterial destacan, entre los primeros, las relaciones ventilación-perfusión, el shunt (o cortocircuito) pospulmonar y la difusión alveolocapilar. Entre los segundos cabe incluir la presión inspiratoria de oxígeno, la ventilación total, el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno; otros determinantes extrapulmonares menos influyentes, no recogidos en la figura, son la concentración de hemoglobina, la temperatura corporal, el estado ácido-base y la disposición de la curva de disociación o saturación de oxihemoglobina (expresada mediante el valor de la P_{50}). Merece destacarse el papel de la PO_2 en sangre venosa mezclada sobre la PO_2 arterial, de forma que cualquier aumento o reducción de aquélla puede inducir un cambio en el mismo sentido en ésta. La PO_2 en sangre venosa mezclada puede reducirse a causa de una disminución del gasto cardíaco, un aumento del consumo de oxígeno y/o una disminución del contenido de oxígeno en sangre venosa mezclada secundaria a cambios en la curva de saturación de oxihemoglobina; y viceversa. Obsérvese que la ventilación total se contempla como un factor extrapulmonar porque, conceptualmente, se considera el resultado del producto del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria, al que debe sustraerse el espacio muerto en serie y aquel que es común a varias unidades alveolares funcionales, cuyo control es regulado extrapulmonarmente. En cuanto a la PCO_2 arterial destacan, entre los factores intrapulmonares, las relaciones ventilación-perfusión, mientras que entre las extrapulmonares cabe incluir a la ventilación total, la producción de anhídrido carbónico y el estado ácido-base. Dado que todos los factores extrapulmonares, a excepción de la ventilación, son abordados en el capítulo siguiente, dedicado al intercambio periférico de gases, en éste sólo se desarrollarán los aspectos fundamentales de la ventilación total y de los tres factores intrapulmonares.

VENTILACIÓN

Durante cada movimiento respiratorio, inspiratorio o espiratorio, se desplaza un volumen de aire similar, conocido como *volumen circulante o corriente* (V_T), que suma aproximadamente unos 500 mL. En sentido estricto, esto no es del todo exacto, puesto que el volumen inspirado siempre es algo superior al espirado debido a que el consumo de oxígeno excede a la producción de anhídrido carbónico. El producto del volumen circulante por la frecuencia respiratoria (f) equivale a la *ventilación-minuto* ($\dot{V}_E$):

$$\dot{V}_E = V_T \times f$$

La ventilación alveolar ($\dot{V}_A$) es aquella parte de la ventilación minuto que interviene de una manera eficaz en el intercambio gaseoso propiamente dicho y que, por tanto excluye el *espacio muerto* (V_D), de forma que:

$$\dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_D$$

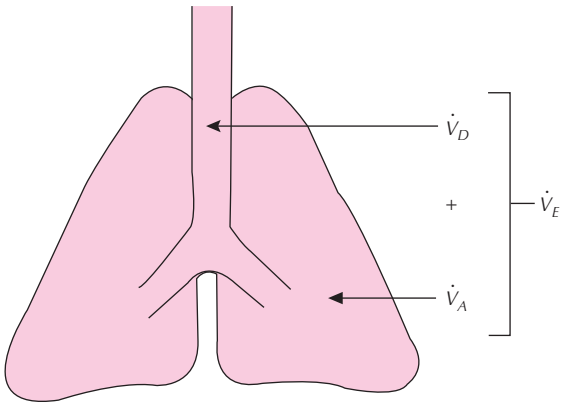


Figura 49.4. Componentes de la ventilación (Siglas en el texto.)

donde $\dot{V}_D$ corresponde a la ventilación del espacio muerto (Fig. 49.4). Esta ecuación puede también reformularse del siguiente modo:

$$\dot{V}_A \times f = [V_T \times f] - [V_D \times f] = [V_T - V_D] \times f$$

Obsérvese que si aumenta f, el volumen alveolar ($\dot{V}_A$) no debe modificarse. Sin embargo, si aumenta el volumen circulante (V_T), también lo hace el volumen alveolar. Este concepto debe ser tenido muy en cuenta para el manejo del paciente crítico al que se la aplica ventilación artificial. En estas condiciones, si se aumenta la frecuencia del respirador artificial, el volumen alveolar no resulta más eficaz; por el contrario, si se incrementa el volumen circulante se optimiza la ventilación alveolar.

El espacio muerto no interviene en el intercambio de gases propiamente dicho tan sólo sobre el valor de la PCO_2 en aire espirado mezclado ($\bar{E}$), procedente de aquellas áreas del pulmón cuyos alvéolos están ventilados pero no prefundidos (es decir, con una relación $\dot{V}_A/\dot{Q}$ = infinito). El espacio muerto global, también conocido como *fisiológico*, se compone mayoritariamente de un espacio muerto *anatómico*, constituido por la tráquea y las grandes vías aéreas y de otro *alveolar*, mucho más reducido, que refleja todas aquellas unidades alveolares cuya relación $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es muy elevada pero finita. Se obtiene que a partir de la *ecuación de Bohr*, que establece que:

$$V_D/V_T = [PaCO_2 - P\bar{E}CO_2]/PaCO_2$$

Donde $P\bar{E}CO_2$ equivale a PCO_2 en aire espirado mezclado. Habitualmente se considera que el V_D/V_T corresponde a un tercio del volumen circulante, valor que suele aumentar con la edad. El V_D/V_T no sólo puede variar con los cambios producidos en el volumen circulante o en la frecuencia respiratoria, sino que también lo puede hacer por las variaciones del gasto cardíaco o de la ventilación alveolar. Un aumento de aquél, o un descenso de ésta, comportan una elevación de V_D/V_T, y viceversa.

Existe una relación hiperbólica entre la ventilación alveolar ($\dot{V}_A$) y los valores de $PaCO_2$, que viene definida por la *ecuación de ventilación alveolar*:

$$\dot{V}_A = [k \times \dot{V}CO_2]/P_ACO_2]$$

en donde k es una constante y P_ACO_2 es la PCO_2 alveolar que, en un pulmón normal, equivale a la PCO_2 arterial. Mediante reajuste:

$$P_ACO_2 = [k \times \dot{V}CO_2]/\dot{V}_A$$

Si la $\dot{V}CO_2$ no varía, una disminución de la ventilación alveolar a la mitad comporta que la P_ACO_2 se eleve el doble y, viceversa, si aquella se duplica, la $PaCO_2$ se reduce a la mitad. En teoría esto sólo es posible cuando se ha restablecido un *estado de equilibrio estable* (definido como aquella situación en la que se da una variación de ±5% en la frecuencia cardíaca y respiratoria, y el volumen circulante, y de 0.01% en la fracción de oxígeno y anhídrido carbónico en aire espirado mezclado) y la producción de CO_2 se ha situado al mismo nivel que tenía antes de haberse variado.

Una forma complementaria y útil de contemplar las diferencias que pueden establecerse entre la PO_2 alveolar y los cambios introducidos en la ventilación alveolar puede ser mediante el empleo de la *ecuación de gas alveolar*, cuya expresión más sencilla corresponde a:

$$PAO_2 = [PIO_2 - PaCO_2] \times [FIO_2 + ((1 - FIO_2)/R)]$$

donde PIO_2 equivale a la PO_2 en aire inspirado, FIO_2 es la fracción de O_2 en el aire inspirado y R al cociente de intercambio espiratorio. Obsérvese que si se ignora la segunda parte del producto, la ecuación queda reducida a la diferencia entre PIO_2 y $PaCO_2$, expresión muy parecida al valor de PAO_2 formulada de acuerdo con la ley de Dalton (véase anteriormente).

El *cociente de intercambio respiratorio* equivale a la división de estas dos variables:

$$R = \dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$$

donde $\dot{V}CO_2$ corresponde a la producción de anhídrido carbónico y $\dot{V}O_2$ es el consumo de oxígeno. En el supuesto de que R no pueda ser calculado directamente se supone que en reposo equivale a 0.8, ya que el numerador suele ser 200 mL/min y el denominador se aproxima a 250 mL/min. Estas dos variables suelen calcularse a partir de la aplicación del principio de conservación de masas. Así, el consumo de oxígeno equivale a la diferencia entre el oxígeno inhalado (inspirado) y el oxígeno eliminado (espirado):

$$\dot{V}O_2 = [\dot{V}_I \times FIO_2] - [\dot{V}_E \times FEO_2]$$

en donde FEO_2 es la fracción de O_2 espirado, $\dot{V}_I$ corresponde al volumen minuto inspirado y $\dot{V}_E$ al espirado. Supo-

niendo que el nitrógeno no es intercambiable durante la respiración, mediante reajuste de la ecuación anterior se obtiene:

$$\dot{V}O_2 = [\dot{V}_E(FIO_2 - [FIO \times FECO_2] - FEO_2)]/[1 - FIO_2]$$

Para la producción de anhídrido carbónico la fórmula es mucho más sencilla, ya que el anhídrido carbónico inspirado es prácticamente despreciable, de forma que:

$$\dot{V}CO_2 = \dot{V}_E \times FECO_2$$

El gradiente o diferencia alveoloarterial de oxígeno ($AaPO_2$) corresponde a la diferencia existente entre los valores de PO_2 arterial. A diferencia de lo que ocurre con la PO_2 arterial, el gradiente no esta está influido por las variaciones de la PCO_2 arterial, o lo que es lo mismo, de la ventilación-minuto, por lo que se convierte en un excelente, aunque burdo, índice del estado real del intercambio gaseoso a nivel pulmonar. El límite superior de la normalidad suele situarse alrededor de 7.5 mm Hg (a nivel del mar y estando en reposo). De forma esquemática puede decirse que si se constata un valor anómalo en el gradiente (superior a 15 mm Hg), ello es indicativo de que existe una anomalía del parénquima pulmonar en el que están alterados uno o varios de los mecanismos reguladores de la PO_2 arterial (desequilibrios en las relaciones ventilación-perfusión, shunt y/o limitación de la difusión del oxígeno).

SHUNT

Ya se ha comentado que si el pulmón fuera idealmente perfecto, uniforme y homogéneo, las PO_2 alveolar y arterial (en el capilar pulmonar) serían idénticas. Sin embargo, en el pulmón real del individuo sano ello no es exactamente así, de forma que existe un gradiente o diferencia alveoloarterial de oxígeno. Este gradiente existe en parte, porque subsiste un *shunt* (cortocircuito) *pospulmonar*, que permite que un pequeño porcentaje de sangre venosa afluya al compartimiento arterial sin que se haya oxigenado. Esta proporción de sangre venosa procede, en parte, de algunas venas bronquiales que abocan a las venas pulmonares (que transportan sangre arterial); otra ínfima cantidad corresponde a la sangre venosa coronaria (las *venas de Tebesio* del ventrículo izquierdo), que drena directamente a la cavidad ventricular (a este nivel la sangre venosa se dirige mayoritariamente al seno coronario). Estas comunicaciones venoarteriales pospulmonares (sangre que ya ha sobrepasado la circulación pulmonar) facilitan por tanto, la reducción de la PO_2 arterial en condiciones normales. Sin embargo, en condiciones patológicas, pueden adquirir enorme importancia, ya sea porque exista un auténtico shunt anatómico (por ejemplo, fístulas intrapulmonares o malformaciones cardiovasculares importantes) o funcional, porque el pulmón esté lesionado y hayan aparecido alvéolos cuya relación $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es igual a cero (como es el caso del síndrome de dificultad respiratoria agudo).

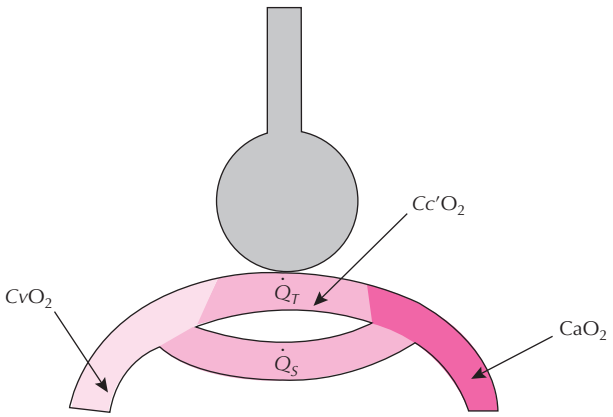


Figura 49.5. Parámetros incluidos en la medición del cociente de mezcla venosa. (Para su explicación, véase el texto.)

El cálculo de la cantidad de sangre venosa mezclada que deja de oxigenarse se obtiene a partir del concepto de aporte de oxígeno (Fig. 49.5), equivalente al producto del gasto cardíaco (Q_T) y del contenido arterial de oxígeno (CaO_2) véase capítulo 50). Éste es igual, a su vez, a la suma de los aportes de la sangre venosa que aún no se ha oxigenado, o producto del gasto cardíaco y del contenido de sangre venosa mezclada de oxígeno ($C\bar{v}O_2$), y, también, de la sangre arterial (del capilar terminal) pulmonar ($Cc'O_2$), expresada por el producto de la diferencia entre al gasto cardíaco y el flujo sanguíneo del área que no se pone en contacto con el oxígeno ($\dot{Q}_S$) y del contenido de oxígeno en el capilar terminal, de forma que:

$$[\dot{Q}_T \times CaO_2] = [\dot{Q}_T \times C\bar{v}O_2] + [(\dot{Q}_T - \dot{Q}_S) \times Cc'O_2]$$

Mediante reajuste se obtiene la ecuación del *cociente de mezcla venosa* o *shunt fisiológico*, se expresa así:

$$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T = [Cc'O_2 - CaO_2]/Cc'O_2 - C\bar{v}O_2]$$

Para el cálculo del contenido de (C) se emplea la siguiente fórmula:

$$CO_2 = (SO_2 - 1.34 \times Hb) + (0.003 \times PO_2)$$

donde SO_2 corresponde a la saturación de oxihemoglobina (arterial o venosa mezclada), 1.34 (o 1.39) mL a la cantidad máxima de O_2 que puede transportar 1 g de hemoglobina (Hb) y 0.003 al coeficiente de solubilidad de oxígeno. En el individuo sano, el valor de CaO_2 oscila alrededor de 30 vols % y el de C_VO_2 sobre los 15 vols %, de modo que la *diferencia arteriovenosa del contenido de oxígeno* suele situarse alrededor de 5 vols %.

El cociente de la mezcla venosa, parámetro de gran utilidad clinicoterapéutica, sobre todo en medicina intensiva, asciende a un 5% del gasto cardíaco en sujetos norma-

les. En condiciones patológicas suele existir una correlación muy estrecha entre las variaciones del gasto cardíaco y el shunt, de forma que todo aumento o descenso de aquél comporta un cambio paralelo y en el mismo sentido de éste, sin que se reconozca con profundidad el mecanismo que regula esta interacción. Cualquier disminución de la ventilación total puede comportar, también, un incremento considerable del shunt.

Una característica única y singular del shunt, que tiene importantes connotaciones clínicas y terapéuticas en medicina, hace referencia a los efectos de la administración de oxígeno al 100%. Si la PO_2 arterial está reducida a causa de la presencia de un mecanismo de shunt, la administración de oxígeno en estas condiciones apenas es capaz de elevar sustancialmente los valores reducidos de PO_2, aunque siempre se observa un pequeño aumento de la PO_2 arterial gracias al oxígeno que entra en el capilar pulmonar, casi todo en forma disuelta. Ello es debido a que la sangre que no se ha puesto en contacto con los alvéolos oxigenados deprime continuamente los valores de PO_2, mientras que el oxígeno ligado a la hemoglobina procedente de los alvéolos bien ventilados está prácticamente saturado.

DIFUSIÓN

El intercambio de oxígeno y anhídrido carbónico entre el alvéolo y el capilar pulmonar se realiza pasivamente por difusión y viene regulado por la *ecuación de Fick*, que se expresa con la siguiente fórmula:

$$\dot{V}_{GAS} = [\text{área/grosor}] \times [P_1 - P_2] \times D$$

De este modo, el flujo o cantidad ($\dot{V}$) de gas que se difunde a través de una superficie es inversamente proporcional al grosor del área que ha de cruzar y directamente proporcional a: 1) el área de la superficie de intercambio; 2) la diferencia de presiones entre el alvéolo (P_1) y el capilar (P_2); y 3) una constante de difusión (D). La proporción de difusión de un gas es también proporcional a la constante D, la cual es dependiente de las propiedades del tejido pulmonar y del gas utilizado. Esta constante es directamente proporcional a la solubilidad del gas (Sol) e inversamente a la raíz cuadrada de su peso molecular (PM).

$$D \propto \text{Sol} \sqrt{PM}$$

Ello implica que el anhídrido carbónico difunde a través de los tejidos unas 20 veces más rápidamente que el oxígeno, ya que su solubilidad es mayor (relación de 24 a 1, a 37° C) y la raíz cuadrada de su peso molecular no es sustancialmente diferente (relación de 1.17 a 2, respectivamente). Estas consideraciones, sin embargo, sólo son aplicables a los tejidos y no al consumo de oxígeno o producción de anhídrido carbónico, variables en las que también intervienen reacciones químicas.

Los cambios que pueden operarse en la PO_2 a nivel de la sangre capilar pulmonar quedan reflejados en la Figura 49.6. Los cálculos se han realizado en función de la ley de Fick para la difusión de gases, una de cuyas suposiciones es que las características de la difusión son uniformes a lo largo del capilar. Sin embargo, los cálculos son complejos debido a la peculiar alineación de la curva de disociación de la oxihemoglobina, en la que también influye el anhídrido carbónico. En esta figura puede observarse como el tiempo que requiere el hematíe para atravesar el capilar pulmonar es de 0.75 S, producto de la división del volumen de sangre que ocupa los capilares pulmonares y el gasto cardíaco. Obsérvese que la PO_2 del capilar arterial se acerca, en casi 0.25 s, a los valores observados a nivel alveolar. En condiciones normales, ya sean de reposo o durante el ejercicio (en este caso, el hematíe atraviesa el capilar pulmonar aproximadamente en 0.25 s), existe tiempo suficiente para que la sangre venosa se oxigene adecuadamente, por lo que puede considerarse que el pulmón dispone de suficientes reservas para la difusión.

Sin embargo, si la zona de interfase alveolocapilar está lesionada, la transferencia disminuye de acuerdo con el principio de Fick, de modo que el aumento de PO_2 es mucho más lento, como puede apreciarse en la Figura 49.6. En estas circunstancias se puede establecer una diferencia entre la PO_2 alveolar y la del capilar. Ello significa que puede existir una limitación de la difusión alveolocapilar del oxígeno, que sólo se observa en condiciones extremas de hipoxia ambiental (en alturas extremas) o en determinados procesos pulmonares difusos intersticiales, como la fibrosis pulmonar idiopática. Es importante destacar que la transferencia de oxígeno está casi siempre limi-

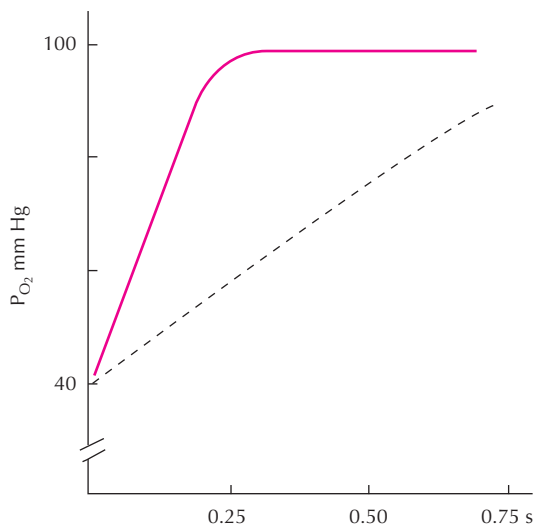


Figura 49.6. Valores de las presiones parciales de oxígeno en función del tiempo de tránsito en el capilar (ordenada) y según esté intacta o lesionada la interfase alveolocapilar. (Línea continua = condiciones normales; línea discontinua = condiciones patológicas.)

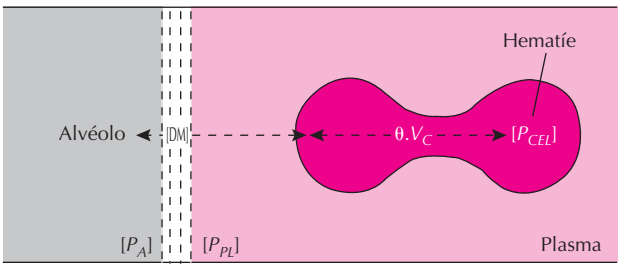


Figura 49.7. Componentes que influyen en la transferencia de oxígeno entre el alvéolo y el glóbulo rojo. (Para su explicación véase el texto.)

tada por la perfusión pulmonar y es tan sólo en condiciones excepcionales, como las ya reseñadas, cuando queda limitada por la difusión.

En la Figura 49.7 se muestran los principales componentes de la transferencia de oxígeno, desde la luz alveolar hasta el glóbulo rojo situado en el capilar pulmonar (aplicable también a otros gases que tengan apetencia por la hemoglobina, como por ejemplo el monóxido de carbono (CO)). El paso del gas se realiza, por tanto, desde una zona de mayor presión parcial, el alveolo (P_A) hacia otra inferior (P_{PL}), que corresponde al plasma. Si se aplica el principio de Fick de difusión de gases, la *capacidad de difusión* de la membrana alveolocapilar (D_M) equivale a:

$$D_M = \dot{V}_{GAS}/[P_A - P_{PL}]$$

donde $\dot{V}_{GAS}$ corresponde a la captación del oxígeno y P_{PL} a su presión parcial en plasma. Por otra parte, la transferencia del oxígeno que va a combinarse eventualmente con la hemoglobina, es decir, desde el plasma hasta el interior del hematíe, expresada como el producto de la capacidad o tasa de combinación del oxígeno con la hemoglobina (θ) por el volumen de sangre en el capilar pulmonar (V_C) es igual a:

$$[\theta \cdot \dot{V}_C] = \dot{V}_{GAS}/[P_{PL} - P_{CEL}]$$

siendo P_{CEL} la presión parcial de oxígeno en el interior del hematíe. Por último, la *difusión pulmonar* (D_L) propiamente dicha equivale a:

$$D_L = \dot{V}_{GAS}/[P_A - P_{CEL}]$$

Obsérvese que si la diferencia de presiones parciales de oxígeno entre el alvéolo y la célula se expresa así:

$$[P_A - P_{CEL}] = [P_A - P_{PL}] + [P_{PL} - P_{CEL}]$$

y si se reajustan estos gradientes mediante las ecuaciones anteriores se obtiene:

$$\dot{V}_{GAS}/D_L = [\dot{V}_{GAS}/D_M] + [\dot{V}_{GAS}/\theta V_C]$$

que si se despeja V_{GAS} también puede expresarse del siguiente modo:

$$1/D_L = [1/D_M] + [1/\theta V_C]$$

En otras palabras, la capacidad de transferencia del oxígeno a través del pulmón está compuesta por dos elementos principales: el de la difusión de la membrana alveolocapilar propiamente dicha y el del tiempo requerido para que el gas se combine con la hemoglobina. Esta ecuación puede, por tanto, también formularse así:

$$1/D_L = [1/D_M] + [1/(\beta\theta\dot{Q} + \theta V_C)]$$

donde β corresponde a la capacitancia de la sangre (o pendiente de la curva de disociación del gas en sangre) y $\dot{Q}$ al gasto cardíaco.

Esta ecuación puede también interpretarse en el sentido de que la resistencia total del sistema a la transferencia de un gas (que es inversa a la conductancia o capacidad de transferencia del gas) es igual a la suma de las resistencias parciales de la membrana alveolocapilar y del hematíe. El gas debe por tanto vencer primero la resistencia de la interfase alveolocapilar para alcanzar el plasma, luego superar la resistencia del hematíe y, finalmente combinarse con la hemoglobina.

Si un gas no se combina con la hemoglobina, el componente (θV_C) queda eliminado y entonces se dice que la transferencia del gas es dependiente de, o ésta limitada por, la perfusión pulmonar, ya que aumenta al hacerlo el gasto cardíaco. El hexafluoruro de azufre y el nitrógeno, gases fisiológicamente *inertes*, es decir aquel gas que obedece a la *ley de Henry* (que establece que la concentración sanguínea del gas es directamente proporcional a su presión parcial), tienen una transferencia que está totalmente limitada por la perfusión pulmonar. Por otra parte, si se trata de un gas con gran avidez por la hemoglobina, como es el caso del monóxido de carbono, la transferencia queda limitada por la difusión y el componente ($\beta\theta\dot{Q}$) puede ser ignorado. El oxígeno es un gas que se combina con la hemoglobina y que también es transportado en el plasma. En este caso, la influencia de cada uno de los componentes citados dependerá de las condiciones de transferencia. Así en condiciones hipóxicas o durante el ejercicio, la difusión se erige, en parte, en el factor limitante más importante. En este caso, el oxígeno opera en la parte inferior de la curva de disociación de la oxihemoglobina, cuya pendiente es muy inclinada. En condiciones hiperóxicas, por el contrario, la transferencia de oxígeno viene limitada por la perfusión pulmonar. Aquí, el oxígeno está situado en la parte superior (aplanada) de la curva de disociación, de modo que su concentración en sangre sólo está determinada por el oxígeno disuelto en el plasma. En cuanto al monóxido de carbono, su transferencia en el pulmón está siempre limitada por la difusión. Ello viene determinado por la gran inclinación de la curva de disociación del monóxido de carbono en sangre. En otras palabras, la avidez de la hemoglobina por este gas es tan patente que su

presión parcial en el plasma apenas es valorable. En cualquier caso, el que un gas esté limitado por la perfusión pulmonar o el proceso de la difusión propiamente dicho depende esencialmente del cociente entre la pendiente de su curva de disociación y su coeficiente de solubilidad sangre-aire. Para un gas como el oxígeno, la pendiente de la curva de disociación en sangre (conocida como β) no es constante, al depender, por un lado, de la PO_2 propiamente dicha, y, por otro, de todos aquellos factores que influyen en la posición de su curva de disociación.

La *capacidad de transferencia* (o difusión) del monóxido de carbono (CO) (D_{LCO}) es una prueba funcional pulmonar convencional muy utilizada en la práctica clínica. Sirve para complementar, junto con la determinación de los gases respiratorios en sangre arterial, el estudio del intercambio pulmonar de gases. Está basada en los principios de la difusión de los gases fisiológicos previamente enunciados. La D_{LCO} se define como el volumen de CO transferido a la sangre por unidad de tiempo, por gradiente de presión parcial del gas (mL/min/kPa). Se supone que ésta no sólo informa del estado funcional de la interfase alveolocapilar, sino también del conjunto de factores que determinan la transferencia del monóxido de carbono desde el pulmón hasta el glóbulo rojo. De ahí que se prefiera el término de capacidad de transferencia. En su lectura deben tenerse en cuenta los siguientes factores: fracción inspiratoria de oxígeno, homogeneidad de la distribución de la ventilación alveolar, anomalías de las relaciones ventilación-perfusión pulmonares, número de hematíes y concentración de hemoglobina y, por último, estado de los vasos pulmonares.

La técnica más utilizada para su medición es la de la respiración única (*single-breath,* sb). Metodológicamente consiste en una inspiración máxima desde el volumen residual, de una mezcla de concentraciones de CO, helio, oxígeno y nitrógeno, tras la cual se realiza una apnea de 10 s. para a continuación efectuar una espiración rápida con recogida de una muestra de gas y análisis ulterior de las concentraciones espiratorias de CO y He. La $D_{LCO}sb$ se define como el volumen de CO transferido a la sangre por unidad de tiempo, por gradiente de presión parcial del gas (mL/min/mm Hg). El helio se utiliza para medir el volumen pulmonar desplazado durante la maniobra exploratoria. Se considera y supone que la $D_{LCO}sb$ no sólo informa del estado funcional de la interfase alveolocapilar, sino también del conjunto de factores que contribuyen al paso del CO desde el pulmón a la sangre. Su falta de especificidad queda subsanada por la rapidez, simplicidad y facilidad de repetición de su cálculo, cuyos valores suelen expresarse en función del porcentaje del valor de referencia utilizado. Su medición aporta también el volumen pulmonar utilizado (volumen alveolar o V_A) lo que permite corregir el valor del D_{LCO} por aquél ($D_{LCO}/\dot{V}_A$ o K_{CO}), relación también conocida como cociente de Krogh.

RELACIONES VENTILACIÓN-PERFUSIÓN

Uno de los elementos principales determinantes de los gases respiratorios en cada unidad alveolar funcional es el comportamiento de las relaciones o unidades ventilación-perfusión ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) pulmonares. En la práctica este factor se erige en el más importante de entre todos los expuestos hasta ahora como intrapulmonares.

El diagrama de O_2-CO_2 de la Figura 49.8 resulta útil y apropiado para entender los cambios que se operan a nivel de los principales gases respiratorios. Este diagrama pone en función los diversos valores de PO_2 (abscisas) con los de PCO_2 (ordenadas). El *punto I*, que quiere reflejar la situación del aire inspirado o ambiental, corresponde por tanto a un valor de PO_2 equivalente a 150 mm Hg, tras corregir por la presión parcial del vapor de agua corporal, en el que la PCO_2 obviamente es cero. En el otro extremo destacaría el *Punto* $\bar{v}$, que representa la situación de la sangre venosa mezclada, en el que la PO_2 se sitúa a 40 mm Hg y la PCO_2 a 45 mm Hg. En un punto equidistante y central entre los dos anteriores se hallaría el *Punto A*, correspondiente a las condiciones normales del alvéolo, es

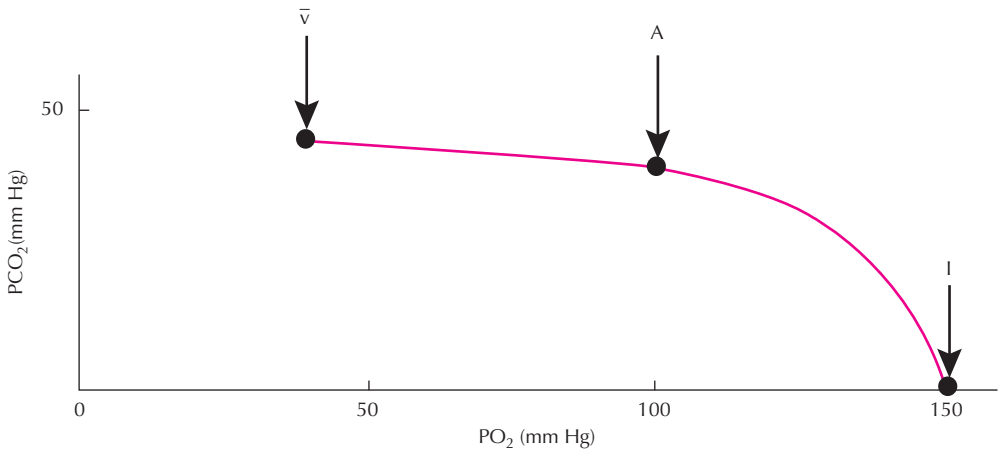


Figura 49.8. Diagrama de O_2-CO_2 que incluye la línea de ventilación-perfusión. (Para su explicación, véase el texto.)

decir, con una PO_2 de 100 mm Hg y una PCO_2 de 40 mm Hg. Si se unen estos tres puntos se obtiene una línea, conocida como *línea ventilación-perfusión*, en la que se pueden encontrar todos los cambios posibles en las presiones parciales de los gases respiratorios a nivel alveolar. Obsérvese que si se reduce el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ por debajo de la unidad, la línea se desplaza desde la situación de normalidad alveolar (*A*) hacia la de la composición de la sangre venosa mezclada ($\bar{v}$), mientras que se el cociente es aumentado por encima de la unidad, lo hace desde el alvéolo hacia la posición del aire inspirado (I). Por lo tanto, a medida que el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ se reduce, la PO_2 disminuye y la PCO_2 se eleva; y viceversa, cuando el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ aumenta, la PO_2 asciende y la PCO_2 decrece. Si se supone que no existen diferencias sustanciales entre la situación alveolar y la del capilar arterial pulmonar, se puede concluir que el diagrama O_2-CO_2 refleja perfectamente los valores de este último. Es de destacar que para un único valor de PO_2 sólo se puede establecer otro de PCO_2, también único, siempre que se sitúe en la línea. En este sentido, no es posible encontrar un punto en dicha línea en el que la PO_2 equivalga a 65 mm Hg y la PCO_2 , a 35 mm Hg.

El análisis del comportamiento de la unidad alveolar y de su relación $\dot{V}_A/\dot{Q}$ permitiría explicar el intercambio de gases de forma global en todo el pulmón, aceptando que éste fuera completamente uniforme. Sin embargo, ello no es así en el pulmón sano, y todavía menos en el pulmón patológico. En este sentido, es importante señalar que existen unos desequilibrios naturales, de naturaleza topográfica, de las relaciones $\dot{V}_A/\dot{Q}$ entre las distintas unidades alveolares. En bipedestación existe una distribución gravitacional de la ventilación alveolar y la perfusión pulmonar, que hace que ambos elementos sean muy superiores en las bases pulmonares (en posición supina, ello ocurriría en las zonas más declives) (Fig. 49.9). A primera instancia, resulta lógico que la perfusión pulmonar sea superior en las bases que en los vértices, debido a la influencia de la gravedad. Sin embargo, para la ventilación alveolar, ello no parece tan obvio. En este caso, no obstante, la gravedad influye sobre la presión pleural y la hace menos negativa en las zonas más declives, por lo que la ventilación regional por unidad de volumen pulmonar de las zonas más basales es superior a la de las menos declives. Sin embargo, es importante destacar que este aumento por unidad de volumen pulmonar de la perfusión y de la ventilación, desde el vértice hacia las bases o de las zonas menos a más declives, no se realiza de forma simétrica ni paralela, de modo que el aumento de aquélla en relación al de ésta suele tener una relación de 3 a 1. En consecuencia, ello va a comportar grandes diferencias o desequilibrios en las relaciones $\dot{V}_A/\dot{Q}$, desigualdades que impiden contemplar al pulmón sano como una unidad pulmonar uniforme con un comportamiento homogéneo en relación a los cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$ pulmonares. Este desequilibrio se acentúa a medida que el hombre envejece y su influencia es causa, junto con la presencia de las comunicaciones arteriovenosas pospulmonares, de la existencia del ya comentado gradiente alveoloarterial de oxígeno.

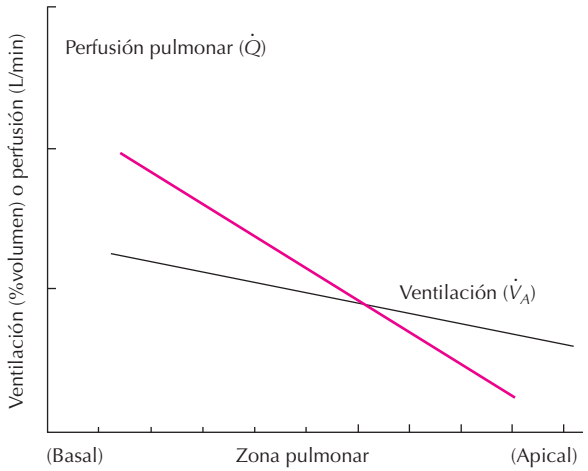


Figura 49.9. Distribución gravitacional de la ventilación alveolar y la perfusión pulmonar. El eje de ordenadas representa estas 2 variables expresadas en porcentajes de volumen pulmonar o L/min respectivamente (para su explicación, véase el texto.)

Este desequilibrio topográfico, natural, es también el que provoca que las unidades alveolares situadas en los vértices pulmonares tengan unos cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$ muy superiores (por encima de 3) a los basales (por debajo de la unidad), y que los valores apicales de PO_2 estén por encima de 100 mm Hg mientras que los de PCO_2 se sitúen por debajo de 30 mm Hg; por el contrario, las unidades alveolares de las bases pulmonares disponen de cifras inferiores a 90 y superiores a 40 mm Hg, respectivamente. En suma, el desequilibrio topográfico de las relaciones $\dot{V}_A/\dot{Q}$ tiende de forma natural a desestabilizar los valores de los gases respiratorios a nivel alveolar, de forma que la PO_2 se reduce y la PCO_2 aumenta. Las unidades alveolares de las bases pulmonares contribuyen a deprimir los valores gasométricos de PO_2 de los alvéolos apicales, más próximos a las condiciones ambientales exteriores. Sin embargo, los valores finales de PO_2 y PCO_2 en sangre arterial no están muy desproporcionados en relación a los alveolares, gracias a que las diferencias topográficas inducidas por la ventilación alveolar sobre las relaciones $\dot{V}_A/\dot{Q}$ son menos acentuadas que las provocadas por la perfusión, por lo que aquéllas ejercen en la práctica una función amortiguadora, aproximando los valores arteriales a los del alvéolo (Fig. 49.10).

En condiciones patológicas, las relaciones $\dot{V}_A/\dot{Q}$ pulmonares se erigen en el mecanismo principal de alteración del intercambio de gases. Ello puede entenderse si se analiza a la luz del diagrama de O_2 — CO_2. Obsérvese como las unidades alveolares con cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ inferiores a la unidad, que corresponde a la situación ideal, tienden a aproximar los valores de PO_2 y PCO_2 a los observados en sangre mezclada ($\bar{v}$). En otras palabras, el deterioro global de los valores gasométricos que ocasionan las unidades con cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$ reducidos puede expresarse como la cantidad de sangre venosa que debería mezclarse con los valores ideales en

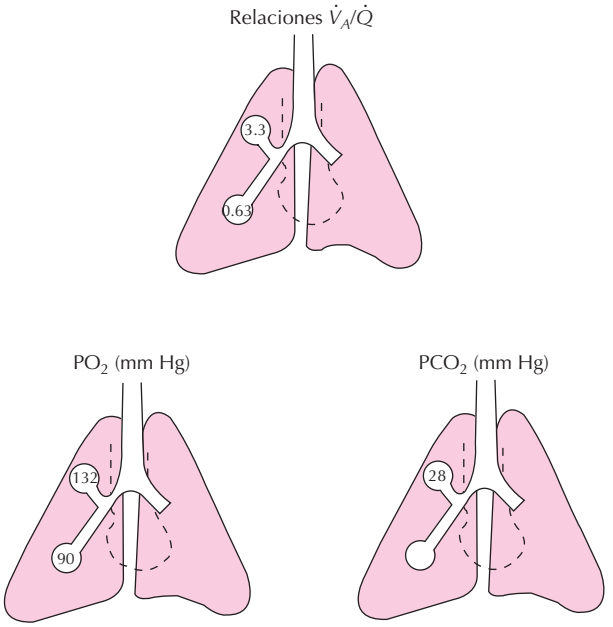


Figura 49.10. Valores de los cocientes ventilación-perfusión y de las presiones parciales de oxígeno y anhídrido carbónico según la localización de las unidades alveolares.

sangre arterial (con un cociente $\dot{V}_A/\dot{Q} = 1$) para alcanzar los observados en el individuo sano. De ahí que se diga entonces que las unidades alveolares con cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$ reducidos ocasionan un *fenómeno de mezcla venosa* (o de *shunt fisiológico*). Por otra parte, aquellas unidades con cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$ elevados tenderán a comportase como en la situación establecida en el aire ambiental o atmosférico (Punto I), en el supuesto teórico de respirar aire del exterior a nivel del mar, con valores de PO_2 próximas a 150 mm Hg y de la PCO_2 iguales a 0 mm Hg. En estas condiciones, el discreto aumento de la PO_2 y la reducción más acentuada de la PCO_2, ocasionados por el conjunto de unidades con cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$ elevados, puede ser expresada como la cantidad de aire inspirado que hay que añadir a los valores ideales para conseguir los observados usualmente. Se dice, entonces, que las unidades con cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$ pulmonares elevados provocan o tienden a provocar una situación de incremento del espacio muerto fisiológico o, simplemente, un *fenómeno de espacio muerto*.

DISTRIBUCIÓN DE LA VENTILACIÓN Y MEZCLADO INTRAPULMONAR DE GASES

El mecanismo de la ventilación necesita de la introducción de una mezcla de gas fresco, lo que se logra gracias a la expansión pulmonar de la fase inspiratoria. Esta expansión produce un flujo de gas, con un incremento en el número total de sus moléculas en la periferia (movimiento convectivo). Pero este incremento no se produce de un modo homogéneo en todas las unidades funcionales pulmonares, debido a las diferencias de expansión de las mismas y a las limitaciones de los mecanismos de mezclado.

Asimismo, las moléculas presentan una energía térmica, la cual les produce un movimiento aleatorio que favorece el mezclado y que tiende a disminuir la diferencia de concentración entre los gases. Este proceso se conoce como *difusión molecular* y es fundamental para los mecanismos de mezclado intrapulmonar.

Por lo tanto, en el pulmón intervienen dos mecanismos de mezclado: 1) el *mecanismo convectivo* y 2) el mecanismo *difusivo*, siendo muy importantes las interacciones que éste produce en el mecanismo anterior.

Par comprender la acción de estos mecanismos en el pulmón es necesario recordar que la estructura pulmonar presenta un aumento progresivo del área de sección desde la primera hasta la última generación bronquial, de forma que más del 95% del volumen pulmonar se encuentra situado distalmente a los bronquiolos respiratorios.

Transporte y mezclado

Transporte por mecanismo convectivo

Consiste en el transporte unidireccional de las moléculas del gas, produciendo un incremento neto de materia en la zona hacia la que fluye. Este transporte es realizado en el pulmón por el gradiente de presión total creado entre la boca y el interior de los alvéolos, y generado por los músculos respiratorios.

El movimiento convectivo puede ser laminar, de transición o turbulento. Durante la respiración en reposo (con flujos inspiratorios <500 mL/s), la mayoría del flujo es laminar, pero en condiciones extremas puede existir un componente turbulento a todo lo largo del árbol bronquial.

A partir de los bronquiolos respiratorios existe un flujo laminar, prácticamente bajo cualquier circunstancia. Por ello y porque el lugar donde se producen las interacciones entre los mecanismos convectivo y difusivo es muy distal, es de interés centrarse en el transporte convectivo en flujo laminar.

Si sólo existiera el mecanismo de mezclado convectivo, se produciría un cambio brusco de concentración entre el gas inspirado y el gas residual, tanto durante la inspiración como al final de la misma, interponiéndose el gas residual como una barrera entre el gas inspirado y la interfase alveolocapilar e impidiendo los mecanismos de la respiración. Afortunadamente, la difusión molecular tiende a igualar las concentraciones de los gases y por lo tanto a homogeneizarlos (mecanismo difusivo).

Este mecanismo difusivo actúa desde el comienzo de la inspiración. En condiciones de flujo laminar, el gas inspirado, como cualquier otro fluido, desarrolla un frente de avance de tipo parabólico (Fig. 49.11). Este frente, se origina por la viscosidad del fluido, que retiene el movimiento de las moléculas en función de su proximidad con las paredes del tubo (vía aérea) y está sujeto a dos interaccio-

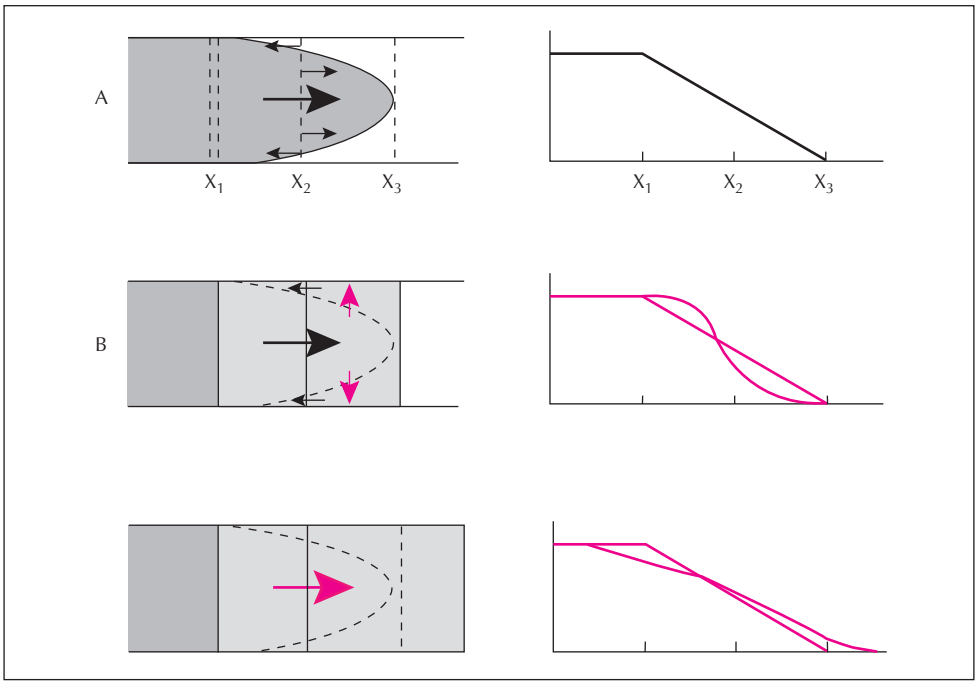


Figura 49.11. Perfil de avance de un fluido en un tubo circular bajo condiciones de flujo laminar. La parte izquierda de la figura muestra la distribución del gas trazador sobre un plano imaginario. La parte derecha representa la concentración media del gas a lo largo del tubo. *A*: La dispersión de un gas no difusible ocurre únicamente por convección. *B*: Cuando el gas es difusible, la dispersión en sentido radial (flechas rojas) contribuye a disminuir el avance (sentido axial) del gas. *C*: Dispersión cuando la difusión radial es infinitamente rápida y no influye en el avance por difusión axial.

nes que desdibujan su perfil: *a*) una se conoce como *dispersión radial de Taylor* y se debe a que las moléculas del gas en la zona central del frente, con mayor concentración, difunden radialmente hacia las zonas periféricas adyacentes a las paredes y desde éstas hacia atrás. Este mecanismo llegaría a abolir el gradiente de concentración radial si no fuera porque el propio perfil parabólico del avance convectivo lo va restaurando; *b*) la otra interacción es la *difusión axial* o *longitudinal*, producida por la diferencia de concentración entre el gas inspirado y el gas residente. Cuando la velocidad del gas es lenta y el diámetro del tubo pequeño, como sucede en la zona distal del pulmón, la difusión axial cobra un protagonismo fundamental en el mecanismo de mezclado.

Mezclado cardiogénico

Existe un efecto adicional en el mezclado convectivo debido a la acción mecánica de los latidos cardiogénicos. Esta acción disminuye el espacio muerto medido durante la apnea en animales vivos, con respecto a animales muertos. Su efecto en el mezclado del gas alveolar es más discutido.

Un fenómeno curioso, cuyo origen concreto aún no está del todo aclarado, es la aparición de oscilaciones en el trazado de los gases, en sincronía con el latido cardiogénico.

Mezclado difusivo

Interacción entre el mezclado convectivo y el difusivo

Debido a la morfología del árbol bronquial cuya sección total aumenta progresivamente de modo similar a una trompeta (Fig. 49.12), la velocidad lineal del gas disminuye a medida que se traslada hacia la periferia, donde el mecanismo de difusión axial se incrementa. Existe un punto donde el movimiento convectivo se iguala al difusivo,

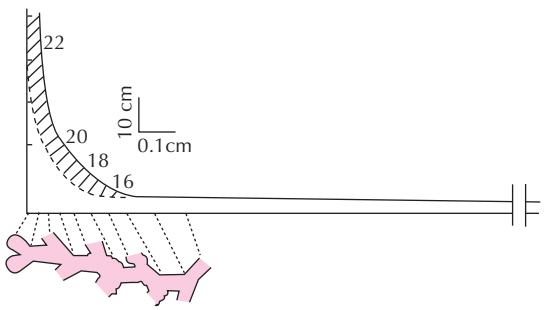


Figura 49.12. Un tipo de morfometría del pulmón. La parte superior muestra la zona distal de la sección de la vía aérea y en la parte inferior el detalle de un ácino. Los números se refieren a la generación bronquial.

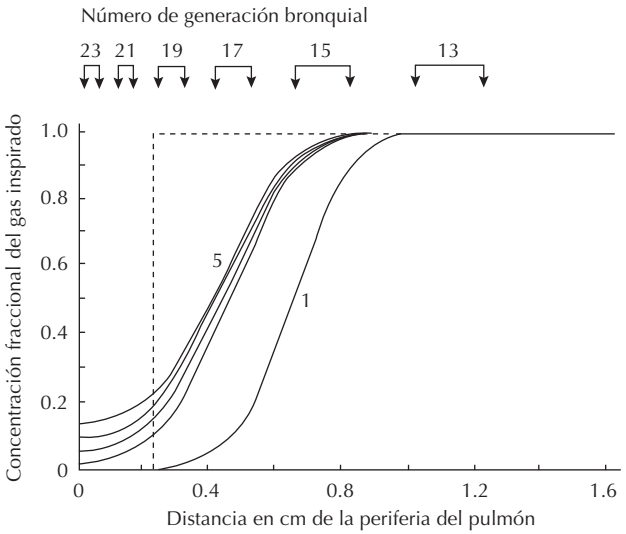


Figura 49.13. La línea discontinua representa la concentración del gas inspirado al final de una inspiración si no existiese mezclado difusivo. Las líneas continuas son la concentración del gas, incluyendo los mecanismos difusivos, a diferentes tiempos tras la inspiración a un flujo constante. Puede observarse que después de un tiempo el frente se mantiene estacionario.

creándose un «frente estacionario de difusión» (Fig. 49.13). Este frente se originaría porque toda la aportación de moléculas por convección es transportada hacia la periferia por mecanismos difusivos, haciendo que ese frente permanezca aproximadamente estacionario en su localización durante toda la inspiración, siempre que el flujo se mantenga constante.

Este frente es «la zona de contacto» entre el gas inspirado y el gas residual y tiene íntima relación con lo que conocemos como espacio muerto anatómico, separando la zona de mezclado en dos partes: *a*) la zona proximal al frente que estaría sólo influenciada por el mezclado convectivo distal y *b*) la zona al frente que estaría influida por ambos mecanismos de mezclado, siendo por lo tanto dependiente de las interacciones convectivo-difusivas.

Mezclado dentro del gas alveolar

En la zona distal al frente existe un proceso de mezclado difusivo que tiende a homogeneizar el gradiente de concentración de los diferentes gases que componen la mezcla alveolar, establecido entre la mezcla próxima al frente de difusión y la adyacente a la zona de intercambio. Este mezclado no comporta un cambio neto de materia y se produce en todas las direcciones.

El mecanismo difusivo aumenta proporcionalmente a la temperatura, el área de sección de intercambio y la diferencia de concentración de los gases, y disminuye en relación directa a la longitud de la zona de mezclado y la raíz cuadrada del peso molecular.

La existencia de un gradiente de concentraciones a lo largo de la zona de mezclado, debido a la incapacidad del mecanismo difusivo para homogeneizar la mezcla, se conocía clásicamente como fenómeno de estratificación, por la analogía con la formación de estratos o capas con diferentes concentraciones. Recientemente, sin embargo, se prefiere evitar este término ante la imposibilidad de distinguir estas heterogeneidades de las producidas en paralelo en la periferia del pulmón, debidas a las interacciones convectivo-difusivas del mezclado.

Mecanismos de producción de heterogeneidades en la distribución de la ventilación

Heterogeneidades convectivas

Interregionales. Son las diferencias que se producen entre diferentes zonas del pulmón, debidas al efecto de la gravedad. Estas diferencias han sido estudiadas usando inyecciones («bolos») de gases marcados que, inhalados desde la situación de capacidad funcional residual, se distribuyen preferentemente en las zonas inferiores del pulmón; sin embargo, si se efectúa la inhalación cerca del volumen residual, el cierre de las vías aéreas en las zonas inferiores condiciona que la inyección («bolos») se distribuya preferentemente en las zonas superiores.

Existe un gradiente vertical de expansión, de modo que las zonas inferiores (Fig. 49.14, *B*) se expanden menos que las zonas superiores a cualquier volumen inicial, siempre y cuando lo hayan hecho totalmente hasta la capacidad pulmonar total (CPT). Esto ha sido atribuido al efecto gravitacional, que hace que las zonas inferiores se encuentren menos expandidas que las superiores, salvo al llegar a CPT donde todos los volúmenes se igualan, a pesar de persistir el gradiente de presión, ya que en esa parte la curva presión-volumen (PV) es casi plana y moderados cambios de la presión producen mínimos cambios de volumen.

De este modo cuando se inhala una capacidad vital de O_2 al 100%, las zonas inferiores reciben proporcionalmente más cantidad y por lo tanto su concentración de N, es más baja, estableciéndose un gradiente de concentración entre las bases de los pulmones y los vértices. Si el vaciamiento posterior de las diferentes regiones fuese sincrónico, los valores de N, medidos serían un promedio de las diferentes zonas, no generándose ninguna pendiente. Para que esta pendiente aparezca es necesario un vaciamiento secuencial. Este vaciamiento se debe a la colocación de las distintas regiones en diferentes partes de la curva de distensibilidad (PV) (Fig. 49.14, *A*). Al principio de la espiración, las unidades inferiores aportan más volumen a la mezcla, con lo que el N_2 es más bajo, pero a medida que se vacía el pulmón aumenta la contribución de las zonas superiores, con lo que aumenta la concentración media del N_2, generando de este modo una pendiente (Fig. 49.14, *C*).

Intrarregionales. Son las alteraciones de la distribución generadas entre unidades muy próximas, debidas a

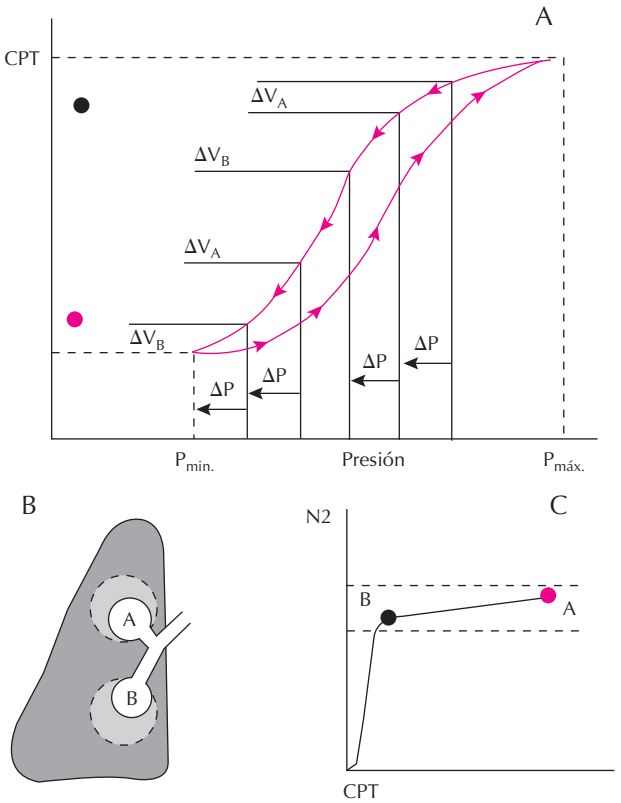


Figura 49.14. En la parte superior (a) se representa la curva de distensibilidad (*PV*) completa (ins- y espiratoria), para todo el pulmón. En el esquema (b), se muestran dos unidades pulmonares, la superior (*A*), tiene un volumen residual (VR) mayor (círculo continuo) que la inferior (*B*), pero a CPT sus volúmenes (círculo discontinuo) son iguales. En la parte inferior derecha (c), se representa el análisis del N_2 generado por estas 2 unidades (ver el texto) (adaptado de referencia). (ΔP = Diferencia de presión AV_A, AV_B: Diferencia de volumen según unidad.)

sus distintas propiedades mecánicas y su diferente situación en la curva de distensibilidad. En esencia, tienen la misma base fisiológica que la referente a las interregionales, con la salvedad de que las diferencias de expansión de las unidades se producirían entre zonas muy próximas.

Se ha estimado que entre el 50 y el 80% de la pendiente de la fase III (véase más adelante) se generará por heterogeneidades intrarregionales.

Heterogeneidades convectivo-difusivas

Si las unidades dependientes de puntos de ramificación se encuentran dentro del frente de difusión, las heterogeneidades serán generadas por interacción de los mecanismos convectivos y difusivos. Como el frente se coloca muy periféricamente, estas alteraciones sólo se pueden producir intrarregionalmente. El análisis de estos mecanismos es bastante complejo y sobrepasa la intención de este capítulo.

La diferenciación del componente convectivo-difusivo del convectivo puede ser efectuada por medio de la *prueba de respiración múltiple de nitrógeno*, que comentaremos más adelante.

Aportaciones experimentales

Fases de la respiración única (*Single-breath*). Este método es el más utilizado, especialmente la técnica de análisis de N_2 espirado después de una inspiración de O_2 puro. La técnica consiste en la inhalación, desde volumen residual, de una capacidad vital de O_2 al 100%, e inmediatamente efectuar una espiración durante la cual se registren el volumen espirado y la concentración de N_2. En el trazado espiratorio se puede observar inicialmente un cambio de volumen sin aparición de nitrógeno, que corresponde al gas inspirado (O_2) que ocupa la vía aérea principal (fase I); después se produce un incremento en la concentración del gas marcador (N_2), de forma sigmoidal (fase II), hasta alcanzar la meseta o «plateau» alveolar (fase III), la cual se interrumpe, casi al final del trazado, por un aumento abrupto de la concentración (fase IV). La fase II corresponde a la situación del frente de difusión, aunque modificado por los cambios que se producen desde el final de la inspiración hasta el momento del registro. Si no existiesen mecanismos difusivos, el cambio entre las fases I y II sería abrupto. El volumen acumulado hasta la aparición en el trazado de este frente se identifica con el espacio muerto (V_D) anatómico.

Pendiente de la fase III. La fase III, o «plateau» alveolar, corresponde a la muestra de gas alveolar y presenta una pendiente. Esta pendiente se ha relacionado con las heterogeneidades de la distribución del gas. Los factores que pueden contribuir a la formación de la pendiente de la fase III son:

— el intercambio gaseoso de O_2 y CO_2,
— las heterogeneidades de la distribución tanto interregionales como intrarregionales.

El efecto del intercambio gaseoso se debe a la mayor absorción de O_2 en relación con la producción de CO_2, lo que origina una concentración progresiva del gas alveolar a lo largo de la espiración, efecto que pudo ser valorado efectuando una prueba en sentido inverso. Ésta consistió en realizar, después de la prueba habitual clásica, otra inhalando aire ambiental tras lavar el N_2 alveolar respirando O_2 al 100%. De este modo se obtuvieron dos imágenes en espejo, no exactamente idénticas (Fig. 49.15). Las diferencias en los dos trazados sólo pueden ser debidas al efecto del intercambio gaseoso, que produce un aumento de la pendiente de prueba habitual y una disminución de la prueba invertida. La contribución media de este intercambio fue estimada en alrededor del 10% de la pendiente media.

Con esta prueba no es posible separar las contribuciones a la pendiente de los diferentes tipos de heterogeneidades, pero cuando la pendiente alveolar fue medida

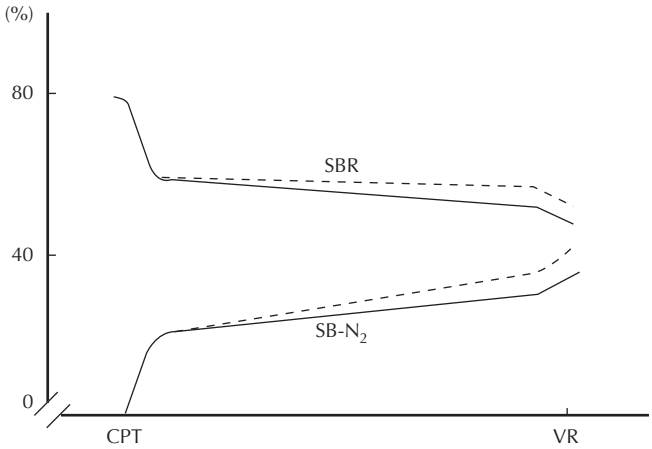


Figura 49.15. Esquema de dos maniobras de respiración única para ver el efecto del intercambio gaseoso sobre la fase III. *SB-*N_2 corresponde a la maniobra clásica (inspiración de O_2). *SB-R* corresponde a la maniobra invertida (inspiración de aire, tras lavar el pulmón con O_2 al 100 %). El trazado continuo es el que correspondería sin el efecto del intercambio gaseoso y el de puntos cuando éste se incluye.

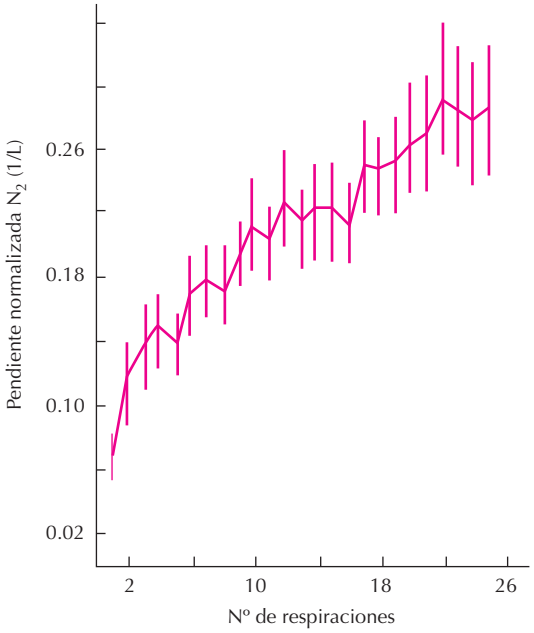


Figura 49.16. Pendiente normalizada de la fase III del N_2 en una maniobra de respiraciones múltiples. Media y error estándar de 6 sujetos.

directamente en la tráquea y en las pequeñas vías aéreas (<2 mm de diámetro), no se encontraron cambios sustanciales y la pendiente media en las pequeñas vías aéreas fue del 77% de la correspondiente a la tráquea. Esto implica que la mayoría de la pendiente es generada en zonas del pulmón periféricas a las vías de 2 mm. Otro hallazgo importante fue la ausencia de cambios importantes en las pendientes (realizadas con una apnea de 6.5 s), en maniobras efectuadas a distinta fuerza gravitacional (0.1 y 2 s) durante vuelos parabólicos. Por último, la pendiente ha mostrado gran sensibilidad al tiempo de apnea, con una caída de tipo exponencial.

Todo esto sugiere que los mecanismos intrarregionales son los principales responsables de la formación de la pendiente de la fase III.

Volumen de cierre. Finalmente, en el trazado espiratorio se observa un incremento importante en la concentración, cerca ya del volumen residual (fase IV). El volumen comprendido entre el punto donde comienza este incremento y el final de la espiración se conoce como *volumen de cierre*. Recibe este nombre porque el mecanismo de producción ha sido el cierre de las vías aéreas en las zonas inferiores del pulmón, que representa el aporte de zonas con mayor contenido de N_2 (por el gradiente gravitacional). La suma del volumen de cierre y el volumen residual se conoce como *capacidad de cierre*.

Aportaciones del método de la respiración múltiple. Con este método, en lugar de efectuar una sola respiración, se efectúan múltiples respiraciones. La forma más sencilla conocida es el lavado del N_2. En esta prueba se inhala O_2 al 100% y se analiza el N_2 espirado. La desviación de la línea recta en una gráfica semilogarítmica es considerada como un índice de ventilación heterogénea.

Si en lugar de analizar la concentración del gas al final de la espiración o en el mezclado espirado se analiza el gas de un modo continuo, se puede medir la pendiente y normalizarla (dividiéndola por la concentración alveolar media). Con ello se pueden identificar varios componentes que contribuyen a la pendiente.

En un sujeto sano el registro de la pendiente normalizada en función del número de respiraciones muestra un incremento rápido de la misma durante las primeras cuatro, para después mostrar un aumento constante (Fig. 49.16). Este último aumento se atribuye a las heterogeneidades convectivas. Efectuando un ajuste de esta parte de la curva y por medio de una extrapolación retrógrada, se estimó que el 28% de la pendiente de la maniobra de «respiración única» era debida a alteraciones convectivas y por lo tanto la mayoría se debe a interacciones convectivo-difusivas en la periferia del pulmón.

BIBLIOGRAFÍA

Cardús, J.; Burgos, F.; Díaz, O.; Roca, J.; Barberá, J. A.; Marrades, R. M.; Rodríguez-Roisín, R., y Wagner, P. D.: «Increase in pulmonary ventilation-perfusion inequality with age in healthy individuals». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156:648-653, 1997.

Cotes, J. E.: «Lung function: assessment and application in medicine», 3.ª ed., Oxford, Blackwell *Scientific Publications*, 1975.

Engel, L. A.: «Intrarregional ventilation distribution». *Bull Eur Physiopath Resp.* 18:181-188, 1982.

Nunn, J. F.: «Fisiología respiratoria aplicada». Barcelona, Salvat Editores, 1980.

Paiva, M.: «Gas transport in the human lung». *J. Appl. Physiol*. 35:401-410, 1973.

Parva, M., y Engel, L. A.: «Theoretical studies of gas mixing and ventilation distribution in the lung». *Physiol. Rev.* 67:750-796, 1987.

Piiper, J., y Scheid, P.: «Blood–Gas Equilibration in Lungs». West, J. B. (ed.). *Pulmonary Gas Exchange volume 1*. New York, *Academic Press*, 131-171, 1980.

Piiper, J., y Scheid, P.: «Diffusion and convection in intrapulmonary gas niixing». *Handbook of Physiology*. Section 3, *The Respiratory System*, *volume IV*: *Gas Exchange*, Bethesda, M. A., *Am. Physiol. Soc*., 51-69, 1987.

Rodríguez-Roisin, R., y Wagner, P. D.: «Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination». *Eur Respir J*, 3:469-482, 1989.

Rodríguez-Roisin, R.: «Intercambio Pulmonar de Gases». Ancic, P.; Clark, T. J. H.; Rodríguez Roisin, R., y Paredes, R. M. (eds.). *Enfermedades Respiratorias*. *Utilidad del Laboratorio*, 2.ª ed., Santiago de Chile, Camugraf, Ediciones Científicas, 109-124,1990.

Wagner, P. D., y Rodríguez-Roisin, R.: «Clinical advances in pulmonary gas exchange (State of the Art/Conference Report). *Am Rev Respir Dis*, 143:883-888, 1991.

West, J. B.: «Pulmonary gas exchange». Volume I. New York, Academic Press, Inc., 1980.

West, J. B.: «Respiratory Physiology-The Essentials», 4.ª ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.

West, J. B.: «Ventilation/Bloodflow anti Gas Exchange», 4.ª ed., Oxford, Blackwell *Scienftflc Publications*, 1985.

West, J. B.: «Ventilation, Blood Flow, and Gas Exchange». Murray, J. F., y Nadel, J. A. (eds.). *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 85-129, 1988.

Capítulo 50

Transporte sanguíneo e intercambio periférico de gases respiratorios

Josep Roca

- Introducción
- Transporte de O_2 en sangre
- Transporte de CO_2 en sangre
- Interacciones entre el transporte sanguíneo de O_2 y CO_2
- Efectos del CO sobre el transporte de O_2
- Flujo sistémico de oxígeno
- Intercambio periférico de oxígeno
- Respiración celular
- Disponibilidad celular de O_2 y consumo de O_2
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La hidrólisis de la molécula de trifosfato de adenosina (ATP) y difosfato de adenosina (ADP) constituye la fuente inmediata de energía para la práctica totalidad de los procesos metabólicos celulares:

$$ATP \leftrightarrow ADP + \text{fósforo inorgánico} + \text{energía} \quad (1)$$

En los organismos aerobios, la producción de ATP se efectúa por medio de la oxidación mitocondrial de diferentes sustratos metabólicos (hidratos de carbono, grasas y aminoácidos) en la que el último aceptor de electrones es la molécula de oxígeno (Fig. 50.1). La producción de ATP fuera de la mitocondria por medio de procesos que no requieren la utilización de oxígeno constituye únicamente un mecanismo temporal de adaptación a la anaerobiosis.

En último término, los requerimientos funcionales del aparato respiratorio y cardiocirculatorio vienen determinados por la intensidad de la respiración celular y, por tanto, por la cobertura de las necesidades de consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$) y eliminación de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) del organismo (Fig. 50.1). La disminución del aporte celular de O_2 por diversos mecanismos: 1) alteración de perfusión capilar (isquemia); 2) disminución de la presión parcial de O_2 (PaO_2) en la sangre arterial (hipoxemia); 3) disminución de la concentración de hemoglobina (anemia), desencadena fenómenos de adaptación destinados a reducir la actividad celular a un nivel mínimo compatible con la vida. El fallo de dichos mecanismos de adaptación, o el aumento de la demanda energética, darán lugar a la *hipoxia celular* o *disoxia*, definida como la limitación por el O_2 de la formación de ATP mitocondrial. El grado de tolerancia de la hipoxia celular varía en los diferentes tejidos, siendo las células del sistema nervioso, que presentan un daño irreversible a los 4-6 minutos de anoxia, las más vulnerables a la falta de aporte de O_2.

En la Tabla 50.1 se describen los eslabones esenciales de la cadena de transferencia de los gases respiratorios entre la atmósfera y la célula. La integridad y la adecuada interacción de todos y cada uno de dichos factores resulta esencial para el mantenimiento de un aporte adecuado de oxígeno a la célula. El primero de dicho eslabones, la función pulmonar (véase Capítulo 45) tiene como objetivo básico conseguir unos valores adecuados de PO_2 y PCO_2 en la sangre arterial (a). En el sujeto sano, los valores de PaO_2 y la $PaCO_2$ serán de aproximadamente 100 y 40 mm Hg, respectivamente. La PO_2 disminuye de manera importante en el inicio del capilar tisular (Fig. 50.1), de forma

Tabla 50.1 Cadena de transferencia de O_2 a la célula.

1. Función pulmonar (P_aO_2).
2. Capacidad de transporte de la sangre (C_aO_2).
3. Condiciones hemodinámicas ($\dot{Q}_T$).
4. Intercambio periférico de O_2.
5. Respiración celular.

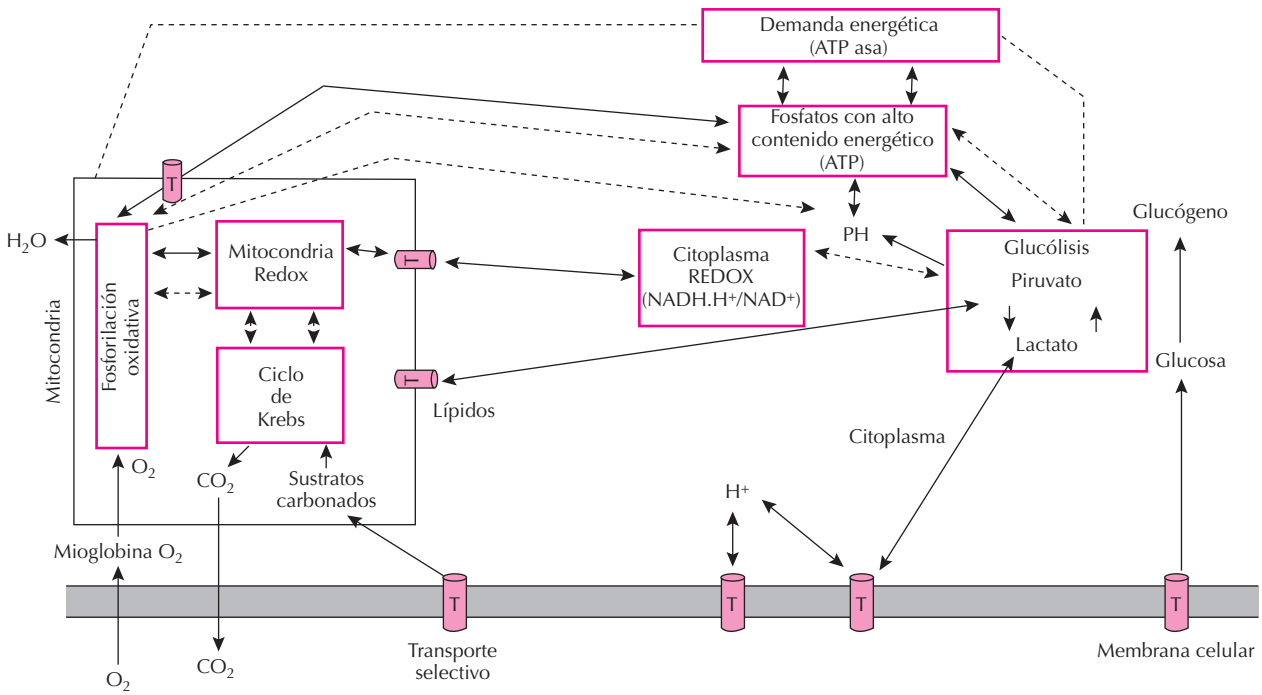


Figura 50.1. Diagrama esquemático de las interacciones entre diferentes sistemas subcelulares que participan en la producción de energía en una célula muscular. El objetivo último es el equilibrio entre el aporte y la demanda de ATP. La energía liberada por la hidrólisis del ATP (fórmula 1 del texto) será utilizada para el desarrollo de las diferentes funciones vitales de la célula. Véase explicación en el texto.

que, mientras se efectúa ejercicio máximo con cicloergómetro respirando aire ambiental (F_1O_2, O, 21), la PO_2 media estimada en el capilar muscular es de aproximadamente 40 mm Hg y la PO_2 en sangre venosa femoral es de alrededor de 25 mm Hg. En el presente capítulo se desarrollan los aspectos relacionados con el transporte sanguíneo de los gases respiratorios y se analizan los mecanismos básicos de intercambio periférico y del consumo de O_2 en la célula.

TRANSPORTE DE O_2 EN SANGRE

La sangre transporta la mayor parte del O_2 combinado de forma reversible con la hemoglobina (Hb). Sólo una pequeña parte de este gas, menos del 2%, se encuentra disuelto en el plasma. Dicha proporción se debe a la elevada capacidad de combinación del O_2 con la molécula de hemoglobina (1.39 mL O_2 por cada gramo de hemoglobina, Hb) y al bajo coeficiente de solubilidad del O_2 en el plasma (0.003 mL O_2 · 100 mL^{-1} plasma · 0.13 mm Hg^{-1}). Este último se explica por la apolaridad de la molécula de O_2 que dificulta el establecimiento de interacciones entre el O_2 y las moléculas de agua del plasma y, en general, con la fase acuosa de los diferentes compartimientos intra y extracelulares. Por el contrario, las características de la hemoglobina hacen de esta molécula un excelente transportador de O_2 en el medio sanguíneo. La hemoglobina es la proteína de mayor tamaño de los hematíes. La molécula consiste en un tetrámero formado por 574 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 64 500. En ella deben distinguirse: 1) una parte proteica la globina; y 2) el grupo hemo. Cada uno de los cuatro grupos hemo de la hemoglobina está formado por un átomo de Fe unido a un anillo porfirínico (protoporfirina IX). Dicho átomo de Fe es el que se combina de forma reversible con el O_2. Uno de los aspectos de mayor interés que ofrece la molécula de hemoglobina son las interacciones entre la parte proteica y los respectivos grupos hemo. La configuración alostérica de las globinas y la interacción entre el aminoácido histidina y la molécula de Fe del grupo hemo determinan la afinidad de este ion metálico por el O_2, mientras que el grupo hemo informa a la parte proteica de la existencia o no de O_2 en su medio. En realidad, el grado de oxigenación de la molécula de hemoglobina modula la afinidad de esta proteína para combinarse con iones de hidrógeno, CO_2 y fosfatos inorgánicos intraeritrocitarios. La multiplicidad de las combinaciones químicas que puede establecer la hemoglobina con estos diferentes compuestos explica las interacciones entre el transporte de O_2 y el del CO_2 en la sangre, que serán tratadas más adelante en este mismo capítulo.

La cantidad total de O_2 transportado por la sangre arterial o contenido arterial de O_2 (CO_2, mL de O_2 · 100 mL^{-1} dL plasma) es la suma del O_2 combinado con la hemoglobina más el disuelto en el plasma. El CAO_2 puede calcularse con la siguiente expresión:

$$CaO_2 = [1.39 \times Hb \times SaO_2] + [0.003 \times PAO_2] \quad (2)$$

donde SaO_2 indica el porcentaje de saturación de la oxihemoglobina en sangre arterial.

La afinidad del O_2 por la hemoglobina viene definida por la posición de la curva de disociación de la oxihemoglobina, que relaciona el porcentaje de hemoglobina combinada con O_2 (SO_2 con la presión parcial de O_2). Tal como indica la Figura 50.2, dicha curva tiene una característica forma sigmoidea. Su posición puede cuantificarse mediante la variable P_{50}, que corresponde a la PO_2 en la que la SO_2 es del 50%. El valor normal de P_{50} es de 27 mm Hg. Cuanto más alta es la P_{50} mayor es el desplazamiento de la curva de disociación de oxihemoglobina hacia la derecha y, por tanto, menor es la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, y viceversa. La P_{50} presenta una relación directa con: 1) la concentración de iones de hidrógeno; 2) los fosfatos inorgánicos intraeritrocitarios (2,3-DPG); y 3) la PCO_2. La forma sigmoidea de esta curva es altamente rentable desde el punto de vista fisiológi-

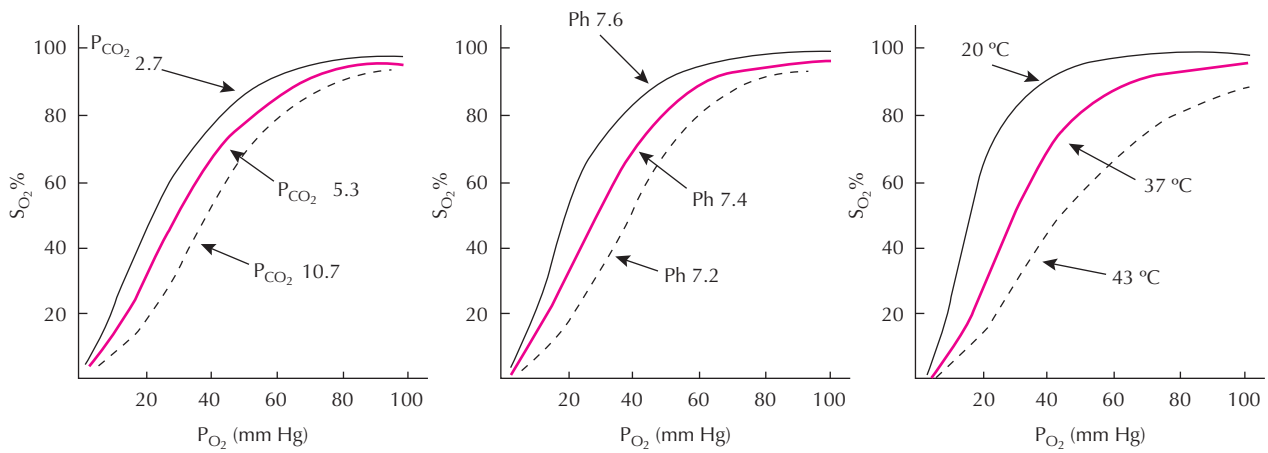


Figura 50.2. Efectos del pH, PCO_2 y temperatura sobre la curva de disociación de la oxihemoglobina. Véase explicación en el texto.

co. Así, en el sujeto normal los valores de PaO_2 se hallan en la zona plana de la curva, lo que permite una hipoxemia arterial relativamente elevada sin cambios significativos del contenido arterial de O_2 (CaO_2). Por el contrario, en el capilar la PO_2 se sitúa en la zona lineal (de mayor pendiente), de la curva, lo que facilitará la liberación del O_2 desde el hematíe a la célula con cambios relativamente pequeños de la PO_2 y, por tanto, con el mantenimiento de la presión de difusión de O_2 desde el plasma a la mitocondria. A nivel del capilar, el metabolismo celular produce cambios en diversas variables sanguíneas, como: 1) disminución de pH; 2) aumento de la temperatura; y, 3) incremento de la PCO_2, que actúan sobre la curva de disociación de la oxihemoglobina desplazándola hacia la derecha (aumento de la P_{50}) con lo que disminuye la afinidad de la hemoglobina por el O_2. Así, se opera en la zona de mayor pendiente de la curva de disociación de la oxihemoglobina y, en definitiva, se facilita la liberación de O_2 desde el hematíe a la célula (Fig. 50.2). En el capilar pulmonar, estos tres factores actúan de forma inversa (disminución de la P_{50}) aumentando la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y, por tanto, favoreciendo la transferencia de O_2 desde el alvéolo a la sangre. Un ejemplo de ello es que el aumento de la P_{50}, especialmente por la alcalosis respiratoria, constituye un mecanismo de aclimatación muy importante en las grandes alturas, donde la concentración inspiratoria de O_2 puede ser sumamente baja, aproximadamente 45 mm Hg en el Everest.

TRANSPORTE DE CO_2 EN SANGRE

El anhídrido carbónico producido por el metabolismo es transferido por difusión pasiva desde la célula al capilar tisular (Fig. 50.1). El transporte de CO_2 en la sangre se efectúa por tres vías diferentes que, sin embargo, presentan interacciones importantes: 1) CO_2 plasmático; 2) bicarbonato; y 3) compuesto carbamino.

CO_2 plasmático

Aproximadamente un 5% del CO_2 es transportado en el plasma. El coeficiente de solubilidad del CO_2 es aproximadamente 20 veces mayor que el de O_2. Una pequeña parte del CO_2 plasmático se combina con proteínas formando compuestos carbamino. Por otra parte, el CO_2 disuelto se combina con el agua produciendo bicarbonato:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow CO_3H_2 \leftrightarrow CO_3H^- + H^+ \qquad (3)$$

Dicha reacción se halla fuertemente balanceada hacia la derecha (de forma que prácticamente todo el CO_2 hidratado se encuentra en forma de bicarbonato) debido a que el pK del ácido carbónico (≈3.8) es considerablemente menor que el pH plasmático. Sin embargo, la inexistencia de anhidrasa carbónica en el plasma hace que dicha reacción química fuera del hematíe sea sumamente lenta y cuantitativamente poco importante.

El bicarbonato puede a su vez disociarse de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$CO_3H^+ \leftrightarrow CO_3^{2-} + H^+ \qquad (4)$$

Sin embargo, el elevado, pK de esta reacción (superior a 10, en relación al pH plasmático hace que esta última posibilidad sea únicamente teórica.

Bicarbonatos

La mayor parte del CO_2 liberado por los tejidos entra en el hematíe, donde debido a la presencia de anhidrasa carbónica intraeritrocitaria que actúa como encima catalizadora, el CO_2 reacciona de forma relativamente rápida con el agua según la fórmula 3. El bicarbonato generado con esta reacción es transportado en su mayor parte fuera del hematíe, de forma que la mayor parte del bicarbonato plasmático tiene su origen en reacciones intraeritocitarias (fórmula 3). Dicha transferencia de iones bicarbonato desde el hematíe al plasma es compensada con la entrada de iones cloro con el fin de mantener el citoplasma del eritrocito en condiciones isoelétricas. Los equilibrios formulados en la ecuación 3 resultan ser de gran importancia en la determinación del pH sanguíneo. La relación entre pH sanguíneo, concentración de bicarbonatos ($[CO_3H^-]$) y PCO_2 viene expresada por la clásica ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pKa + \log([CO_3H^-]/s \cdot PCO_2) \qquad (5)$$

donde el coeficiente de solubilidad del CO_2 en el plasma ($0{,}0307\ mM \cdot mm\ Hg^{-1}$) y pKa (6.1) es una constante de disociación que engloba los dos equilibrios descritos en la fórmula (3): 1) hidratación del CO_2 a ácido carbónico; y, 2) disociación del ácido carbónico ($pK_a \approx 3.8$), respectivamente.

Compuestos carbamino

El CO_2 se combina de forma reversible con grupos amino ($R\text{-}NH_2$) de las proteínas plasmáticas y de la hemoglobina según el siguiente equilibrio:

$$R\text{-}NH_2 + CO_2 \leftrightarrow R\text{-}NHCOOH \qquad (6)$$

La importancia de esta reacción depende del pK de los diferentes grupos amino y del pH sanguíneo, dado que los grupos amino también presentan una gran afinidad con los iones hidrógeno:

$$R\text{-}HN_2 + H^+ \leftrightarrow R\text{-}N^+_3 \qquad (7)$$

En lo que respecta a los compuestos carbamino plasmáticos, su concentración es pequeña, aproximadamente 0.6 mM. Además, su importancia en el intercambio de CO_2 es probablemente nula debido a que no se observan

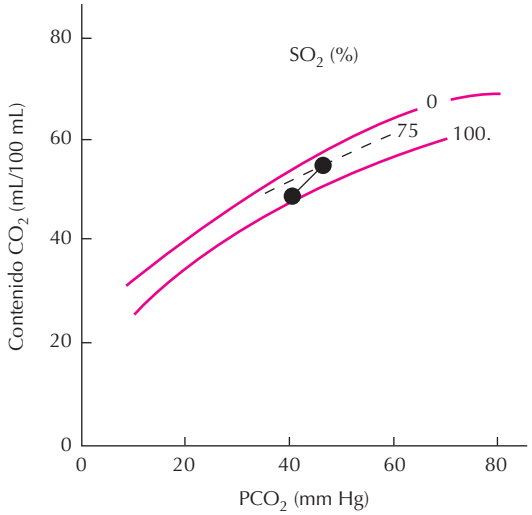


Figura 50.3. Curvas normales de disociación del CO_2, en sangre total para saturaciones de oxihemoglobina de 0.75 (correspondiente a sangre venosa mezclada) y 100 % (correspondiente a sangre arterial), respectivamente (SO_2 %). El trazo fuerte negro corresponde a la magnitud del efecto Haldane, explicado en el texto.

diferencias apreciables entre el contenido plasmático arterial y venoso de estos compuestos. Por el contrario, la afinidad del CO_2 por los grupos amino de la hemoglobina es fuertemente dependiente del grado de oxigenación de la molécula, aumentando de forma significativa con la reducción de la hemoglobina. Asimismo, existe una relación inversa entre la concentración intraeritrocitaria de 2-3 DPG y la formación de compuestos carbamino con la hemoglobina. Existen fuertes discrepancias en la evaluación del papel de los compuestos carbamino con la hemoglobina en el transporte de CO_2. Sin embargo, las estimaciones más realistas indican que este tipo de compuestos podrían contribuir entre un 10 y un 15% en el intercambio de CO_2.

La curva de disociación del CO_2 (Fig. 50.3) describe el efecto sumatorio de los diferentes mecanismos de transporte de CO_2 anteriormente descritos. Cabe señalar que dicha curva resulta prácticamente lineal en el rango biológico.

INTERACCIONES ENTRE EL TRANSPORTE SANGUÍNEO DE O_2 Y CO_2

Los procesos de transporte de O_2 y CO_2 en la sangre siguen una dirección inversa y se desarrollan fundamentalmente en el interior del eritrocito. Ello facilita la existencia de las interacciones que potencian el transporte de ambos gases en la sangre. A nivel del capilar tisular, el aumento de la PCO_2 da lugar a una acidosis intraeritrocitaria debida a la producción de iones hidrógeno, fórmula (3), y a la salida de ion bicarbonato desde el hematíe hacia el plasma. Dicha acidosis da lugar a un aumento de la P_{50} (*efecto Bohr*) que a su vez facilita la liberación de O_2 desde el hematíe hacia los tejidos. La PCO_2 tiene un efecto directo en este mismo sentido, aunque mucho menos importante. En el capilar pulmonar la dinámica es inversa a la anteriormente descrita.

A medida que el hematíe libera O_2 en el capilar tisular y se reduce la oxihemoglobina, la molécula de hemoglobina presenta dos fenómenos: 1) aumenta su acción «buffer» captando iones hidrógeno intraeritocitarios; y, 2) aumenta su capacidad de formación de compuestos carbamino. Ambas acciones aumentan la capacidad de transporte de CO_2 en la sangre. El efecto de esta interacción se indica en la Figura 50.3 donde puede observarse que la capacidad de transporte de CO_2 es mayor en la sangre venosa que en la arterial. Es el denominado *efecto Haldane*. Como curiosidad, cabe mencionar que en algunos peces y crustáceos dichas interacciones son especialmente intensas. Estos animales no sólo presentan una importante disminución de la *afinidad* de la oxihemoglobina con la acidosis (*efecto Bohr*), sino que también se observa en ellos una disminución de la *capacidad* de transporte de O_2 al disminuir el pH, es el llamado *efecto Root*. Este último no ha sido observado en los mamíferos.

EFECTOS DEL CO SOBRE EL TRANSPORTE DE O_2

El monóxido de carbono es un gas resultante de combustiones incompletas. En condiciones normales no se encuentra presente en la sangre o lo está en concentraciones mínimas (1-2 %) que no interfieren en el transporte de O_2. Sin embargo, cuando el CO es inspirado en situaciones tales como incendios, tabaquismo u otras, puede alcanzar concentraciones anormalmente altas en el plasma que interfieren el transporte de O_2 en la sangre por dos mecanismos diferentes: 1) disminuye la concentración de hemoglobina hábil para el transporte de O_2 debido a la elevada afinidad del CO por la hemoglobina; y 2) modifica las características de la curva de disociación de la oxihemoglobina aumentando la afinidad de la hemoglobina funcionante para el O_2 y, por tanto, disminuye la extracción de O_2 a nivel del capilar tisular. Asimismo, la intoxicación por CO afecta: 1) el transporte de O_2 en el miocito debido a su afinidad por la mioglobina; y, 2) la utilización de O_2 a nivel celular debido a su afinidad por los citocromos.

FLUJO SISTÉMICO DE OXÍGENO

La función pulmonar tiene como papel esencial la transferencia de O_2 desde la atmósfera a la sangre del capilar pulmonar. En el sujeto sano, los valores de PO_2 en sangre arterial que son próximos a 100 mm Hg implican la práctica saturación de la capacidad de transporte de O_2 de la hemoglobina. De acuerdo con la fórmula (2), la concentración de hemoglobina (Hb) y el porcentaje de saturación de oxihemoglobina (S_aO_2) son las variables

básicas del contenido de O_2 en sangre arterial. Sin embargo, además de la función pulmonar y de la capacidad de transporte de O_2 de los hematíes, un tercer factor determinante del aporte sistémico de O_2 a los tejidos es la existencia de un débito cardíaco ($\dot{Q}_T$, L · min^{-1}) adecuado. El producto del débito cardíaco por el contenido arterial de O_2 constituye el flujo sistémico de O_2 ($\dot{Q}_2$ O_2, mL O_2 100 mL^{-1} · min^{-1}):

$$\dot{Q}\ O_2 = C_aO_2 \times Q_T \times 10 \qquad (8)$$

Dicha variable expresa el aporte de O_2 de la sangre arterial y es una expresión que engloba los tres primeros eslabones de la cadena de transferencia de O_2 desde la atmósfera a la mitocondria: 1) función pulmonar; 2) transporte de O_2 en la sangre; y 3) débito cardíaco.

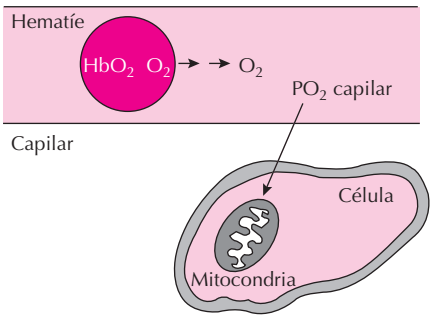


Figura 50.4. Esquema de la transferencia de O_2 en el capilar tisular, desde el hematíe a la mitocondria: 1) liberación del O_2 de la hemoglobina; 2) equilibrio con la presión parcial de O_2 en el capilar; y 3) transferencia del O_2 a la célula por gradiente de presión (difusión pasiva).

INTERCAMBIO PERIFÉRICO DE OXÍGENO

En la Tabla 50.2 se describen los factores que potencialmente tienen un papel en el intercambio periférico de los gases respiratorios desde el hematíe del capilar tisular a la mitocondria.

La *difusión* pasiva (por gradiente de presión) de los gases respiratorios entre el capilar tisular y la célula constituye el mecanismo básico de intercambio periférico de los gases respiratorios (Fig. 50.4). La difusión pasiva del O_2 desde el hematíe a la mitocondria constituye un complejo proceso en el que debe considerarse la siguiente secuencia de fenómenos: 1) reacción química de liberación del O, ligado a la hemoglobina; 2) la difusión del O_2 desde el hematíe al plasma; y, 3) la difusión del O_2 a través del plasma, de la pared capilar, del tejido intersticial pericapilar y del citoplasma hasta la mitocondria. En el tejido muscular, la difusión dentro del miocito está facilitada por la mioglobina que, en realidad, actúa como reservorio tisular de O_2.

Un aspecto importante en el análisis de la difusibilidad de los gases respiratorios es el hecho de que no se comportan como inertes sino que, tal como se ha referido en la descripción del transporte sanguíneo de O_2 y CO_2, presentan diferentes reacciones químicas con componentes de la sangre. Ello obliga a revisar algunas nociones ampliamente extendidas, tales como la idea de que el CO_2 es 20 veces más difusible que el O_2. Está noción se basa en el equivocado establecimiento de una equivalencia entre la difusibilidad y la solubilidad de los gases respiratorios que sólo existiría en el caso de que estos últimos se comportaran como gases inertes. Los coeficientes de solubilidad (a) del CO_2 y O_2 en plasma tienen una relación aproximada de 20/1 (0.065 y 0.003 mL O_2 · min^{-1} · mm Hg^{-1} para el CO_2 y O_2, respectivamente). Sin embargo, cuando se tiene en cuenta: 1) la curva de disociación del CO_2 en sangre; 2) el efecto del peso molecular (mayor en el CO_2); y 3) la velocidad de las reacciones químicas (mucho más lentas para el CO_2), las diferencias en la capacidad de difusión del O_2 y CO_2 se acortan de forma sustancial.

Tabla 50.2 Factores que determinan el intercambio periférico de O_2

1. Capacidad de difusión tisular de O_2 (DO_2).
2. Shunts anatómicos.
3. Shunts por difusión.
4. Heterogeneidad de los cocientes de $\dot{Q}/\dot{V}O2$.

La primera ley de Fick permite describir la transferencia de un gas por difusión pasiva en el capilar tisular. En un instante dado (t), el volumen de O_2 transferido desde el hematíe a la mitocondria, $VO_2(t)$, es equivalente al producto de una conductancia, o capacidad de difusión del gas (DO_2), por la presión de difusión. Esta última equivale al gradiente de presión parcial del gas entre el capilar (P_{mit}). Esta relación puede formularse de la siguiente manera:

$$\dot{V}O_2(t) = DO_2 \cdot [P_{cap}O_2(t) - P_{mit}O_2(t)] \qquad (9)$$

El término DO_2 equivale al conjunto de conductancias que determinan el paso de este gas desde el hematíe a la mitocondria para una presión de difusión determinada. Recientemente, el valor de DO_2 en condiciones de ejercicio máximo ha sido estimado en músculo canino aislado y en el hombre. Sin embargo, estos estudios analizan el valor global de la DO_2, sin permitir el cálculo aislado de cada uno de sus componentes: 1) el régimen de flujo del plasma alrededor de los hematíes; 2) el coeficiente de solubilidad del O_2 en el plasma; 3) la magnitud y características físicas del área de transferencia; 4) la velocidad de las reacciones químicas de liberación del O_2 de la hemoglobina; 5) el volumen capilar tisular; 6) la distancia entre el hematíe y la mitocondria; y, 7) el papel facilitador de la DO_2 de la mioglobina en el tejido muscular. El coeficiente de extracción de O_2 desde el capilar tisular a la célula (% ER), definido como el cociente porcentual entre la diferencia

arteriovenosa de contenido de O_2 y el contenido arterial de O_2 (ER, %):

$$ER = 100 \times ([CaCO_2 - C\bar{v}O_2]/CaO_2) =$$

$$= 100 \times (\dot{V}O_2/\dot{Q}O_2)$$

es un buen índice, si se interpreta de forma adecuada, para valorar la eficacia del intercambio periférico de O_2 en sujetos sanos y en enfermos. Para una misma pendiente de disociación de la curva de oxihemoglobina, el %ER se incrementará al aumentar la capacidad de difusión tisular del O_2 y será menor si disminuye el tiempo de tránsito del hematíe por el capilar tisular. El acortamiento de este último representa una disminución del tiempo de contacto del hematíe con el área afectiva de transferencia de O_2. El tiempo de tránsito del hematíe en el capilar tisular es el cociente entre el volumen del capilar y el flujo sanguíneo.

En los últimos años, paralelamente a la mejor comprensión de los factores que intervienen en la transferencia de O_2 en el capilar tisular ha tomado cuerpo el concepto de que la capacidad de difusión de O_2 y CO_2 a través de las membranas biológicas debe considerarse como un factor potencialmente limitante de la transferencia de estos gases. Actualmente se acepta que en determinadas situaciones fisiológicas, como el ejercicio extremo o la actividad física en condiciones de hipoxia (grandes alturas), la producción de energía ($\dot{V}O_2$máx) puede estar limitada por la capacidad de difusión tisular del O_2. El interés por el estudio del intercambio periférico del O_2 ha llevado a replantear el modelo clásico propuesto por August Krogh a principios de siglo. Según este autor, la resistencia a la difusión del O_2 dependería básicamente de la distancia entre el capilar y la mitocondria, siendo prácticamente despreciables las resistencias a la difusión del O_2 en el interior del capilar tisular. Sin embargo, estudios recientes efectuados por Honig y colaboradores, del grupo de Rochester (E. U.), demuestran una gran homogeneidad en los valores de PO_2 dentro del miocito cuando se efectúa un ejercicio máximo. Los bajos gradientes de PO_2 tisular descritos por estos autores, entre 1 y 5 mm Hg, contrastan con gradientes transcapilares de hasta 20 mm Hg. Estos datos sugieren que la resistencia a la difusión de O_2 se localizaría principalmente en el trayecto desde el hematíe hasta el exterior de la pared capilar. La distancia desde la pared exterior del capilar a la mitocondria, al menos en el tejido muscular, no constituiría un factor limitante de la transferencia de O_2. A su vez, el nuevo modelo de intercambio periférico de O_2 propuesto por el grupo de Rochester es consistente con diferentes estudios que aportan pruebas sobre el papel de la capacidad de difusión de O_2 como factor limitante del consumo máxirno de O_2.

En la Tabla 50.2 se indican otros factores que deben considerarse a nivel conceptual en el intercambio periférico de O_2 aunque su relevancia en el individuo sano no está aún demostrada. Entendemos por *shunt anatómico* la presencia de sangre desde la arteriola a la vénula sin circular por la zona de intercambio de gases en el capilar tisular.

El *shunt por difusión* consiste en el intecambio de gases por difusión pasiva a lo largo del trayecto de dos vasos (arteriola y vénula) dispuestos de forma paralela, sin que exista comunicación anatómica entre ambos. Este mecanismo implica una desoxigenación de la sangre arterial antes de llegar al capilar tisular y un incremento de la oxigenación de la sangre venosa efluente. En dichas condiciones, la sangre venosa efluente no refleja la PO_2 media del capilar tisular. La importancia de ambos tipos de shunt en el intercambio periférico de gases no ha podido establecerse de forma fehaciente, pero existe la convicción de que no tienen un papel relevante en la limitación del consumo de O_2.

Un tercer factor de mayor interés, no exclusivamente conceptual, lo constituye la *heterogeneidad regional de las relaciones flujo sanguíneo-consumo de* O_2 (cocientes $\dot{Q}/\dot{V}O_2$). Parece ser.que la existencia de desigualdades de los cocientes $\dot{Q}/\dot{V}O_2$ podría constituir un factor fisiopatológico de importancia en la disminución de la eficacia del intercambio periférico de O_2 en la enfermedad, por ejemplo, en las alteraciones de la microcirculación presentes en el síndrome de fracaso multiorgártico. De hecho, alteraciones de la capacidad de difusión (DO_2) y la presencia de desigualdades $\dot{Q}/\dot{V}O_2$ constituyen mecanismos razonables para explicar la dependencia patológica entre flujo sistémico de O_2 ($\dot{Q}\dot{V}_2$) y consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$), así como las anomalías en la extracción tisular de O_2 de los pacientes con fracaso multiorgánico descritas en la Figura 50.5.

En dicha Figura 50.5, puede observarse que para valores altos de $\dot{Q}O_2$, ambas variables ($\dot{Q}O_2$ y $\dot{V}O_2$) son independientes (zona plana de la gráfica). Sin embargo, a partir de un cierto valor de $\dot{Q}O_2$ (punto crítico del flujo sistémico de O_2, aproximadamente 8 $mLO_2 \cdot 100\ mLkg^{-1}$, min^{-1} en el individuo sano), si el $\dot{Q}O_2$ disminuye se observa una fuerte relación lineal entre consumo de O_2 (ordenada) y flujo sistémico de O_2 (abscisa). En la parte inferior de la misma Figura 50.5, el ER representa el porcentaje de O_2 utilizado por los tejidos en relación al flujo arterial de O_2 o aporte de O_2. El incremento de la fracción de extracción de O_2 observado en la gráfica se produce con el objetivo de mantener valores de VO_2 estables y adecuados a las necesidades metabólicas del organismo. A partir de la cifra de $\dot{Q}O_2$ crítico, si el $\dot{Q}O_2$ sigue disminuyendo el incremento de la fracción de extracción de O_2 resultará insuficiente para preservar el valor de $\dot{V}O_2$. Dicho fenómeno corresponde a la zona donde existe una relación lineal entre $\dot{V}O_2$ y $\dot{Q}O_2$. La línea punteada representa el hipotético incremento de fracción de extracción de O_2 necesario para que el VO_2 no sea dependiente del flujo sistémico de O_2.

Las diversas técnicas de estudio disponibles en estos momentos para investigar la microcirculación sólo han permitido analizar las heterogeneidades de la perfusión desde una perspectiva anatómica, es decir, los desequilibrios de los cocientes $\dot{Q}O_2$/masa de tejido. Desigualdades en dichos cocientes se describen tanto en sujetos sanos como en situaciones patológicas. Sin embargo, hasta el momento presente no existe método alguno que permita la medición de las alteraciones funcionales derivadas de las

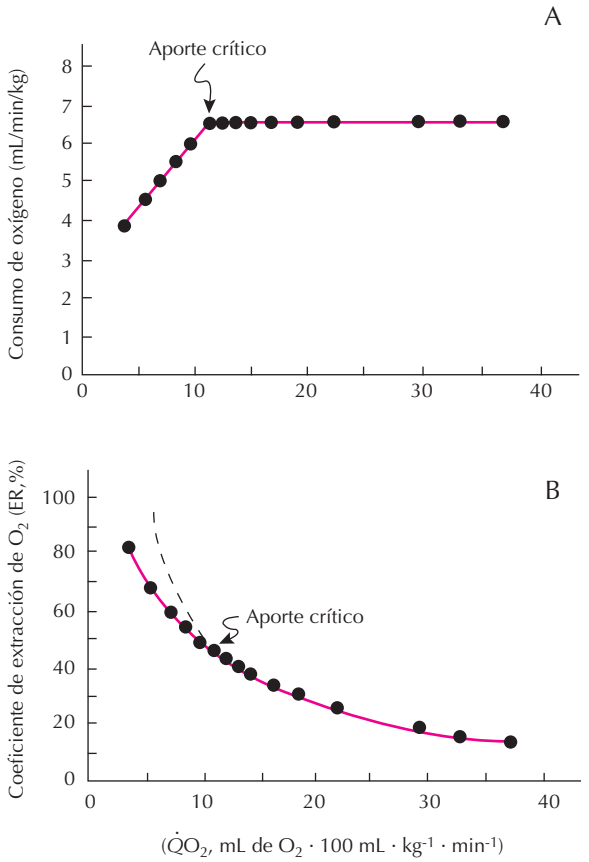


Figura 50.5. La gráfica superior (*A*) representa el $\dot{V}O_2$ (mL · kg^{-1} · min^{-1}) en condiciones de reposo para diferentes valores de flujo sistémico de O_2 ($\dot{Q}O_2$, mL de O_2 · 100 mL · kg^{-1} · min^{-1} de sangre). La gráfica interior (*B*) indica el aumento que experimenta el coeficiente de extracción de O_2 (% ER) (ordenada) al disminuir el flujo sistémico de O_2 (abscisa). Véase explicación en el texto.

desigualdades de los cocientes $\dot{Q}/\dot{V}O_2$. La importancia de este mecanismo de alteración de intercambio periférico de gases ha sido únicamente evaluada de forma teórica mediante técnicas de modelaje. Los avances en este ámbito constituyen uno de los grandes retos del momento presente. Entre otros aspectos ayudará a establecer en qué medida la dependencia patológica entre $\dot{V}O_2$ y $\dot{Q}O_2$, descrita en el fracaso multiorgánico (Fig. 50.5), es debida a alteraciones del intercambio periférico de gases o a fenómenos intracelulares que dificultan la utilización mitocondrial de O_2.

RESPIRACIÓN CELULAR

Los hidratos de carbono, ácidos grasos libres y aminoácidos resultantes de la digestión de los nutrientes ingeridos en la dieta son transformados, en la célula, en compuestos formados por 2 (acetilcoenzima A, ácidos dicarboxilicos) o 3 átomos de carbono (ácido pirúvico). Dichos compuestos carbonados pueden sufrir sucesivas oxidaciones a nivel mitocondrial (ciclo de Krebs) hasta su degradación a CO_2. Este proceso está íntimamente acoplado al sistema mitocondrial de reducción-oxidación (redox) (NADNADH) que, en último término, desencadena fenómenos de redox en la cadena de citocromos cuyo resultado final es la oxidación del citocromo «c» y la reducción de O_2 a H_2O. Esta cadena de reacciones redox produce un flujo neto de electrones desde el citoplasma al interior de la mitocondria, y de protones en sentido inverso. El resultado final es la generación de energía, dando lugar a un gradiente eléctrico (unos 160 mV) y de pH entre la mitocondria (intervalo, 7.6 a 7.8) y el citoplasma (intervalo, 6.8 a 7.2). Dicha energía es utilizada básicamente para producir ATP mitocondrial a partir de ADP y fósforo inorgánico mediante el fenómeno de *fosforilación oxidativa* (Fig. 50.1). Tal como se ha mencionado inicialmente en la fórmula (1), la respiración mitocondrial constituye la fuente esencial de energía. La energía almacenada en forma de ATP es posteriormente utilizada en la actividad metabólica celular.

En el citoplasma, el ATP puede producirse a partir de sustratos como la glucosa y/o el glucógeno sin necesidad de utilizar O_2 (glucólisis). El ácido pirúvico formado en la glucólisis es a su vez un sustrato oxidable en el ciclo de Krebs a nivel de la mitocondria.

El funcionamiento de cada uno de los subsistemas celulares descritos (véase Figura 50.1, rectángulos con límites discontinuos) se regula de forma compleja por diversos mecanismos de retroalimentación. Asimismo, existe un complejo entramado de interacciones entre los diferentes subsistemas cuyo objetivo último es satisfacer de forma adecuada las necesidades planteadas por la demanda energética celular.

En resumen, la adecuada disponibilidad celular de O_2 para su reducción en la respiración mitocondrial resulta esencial en el mantenimiento de la actividad vital del organismo. El ser humano presenta pérdida de conciencia a los 20-30 segundos de estar en anoxia y, a los pocos minutos, muere.

DISPONIBILIDAD CELULAR DE O_2 Y CONSUMO DE O_2

En circunstancias fisiológicas, el consumo de O_2 del organismo ($\dot{V}O_2$) y en consecuencia la producción de ATP se halla acoplada a las necesidades energéticas celulares o demanda tisular de O_2. Así, tanto el $\dot{V}O_2$ corporal como la contribución relativa de los diversos tejidos al mismo variará según las. diferentes necesidades funcionales (digestión, ejercicio).

El insuficiente aporte de O_2 en relación a la demanda energética celular puede presentarse: 1) durante el ejercicio extremo; 2) en condiciones de hipoxia; o 3) en situaciones patológicas que alteren la cadena de transferencia de O_2. La célula puede obtener energía de forma temporal a partir de vías metabólicas que dan lugar a la formación

de ATP en el citosol, sin requerir la utilización de O_2. La más importante es la vía de la glucólisis en la que la glucosa, o el glucógeno, son metabolizados a ácido láctico con producción de ATP. Asimismo, en algunos tejidos (corazón, músculo estriado, cerebro) el ATP puede obtenerse de forma anaeróbica a partir de la degradación de la fosfocreatinina (PCr). Finalmente, una tercera vía es la reacción de la adenilciclasa que permite la formación de ATP a partir de dos moléculas de ADP. En cualquier caso, la persistencia de un aporte de O_2 inferior a la demanda energética tisular dará lugar, por diferentes mecanismos, a graves lesiones celulares por hipoxia que pueden resultar irreversibles. Por el contrario, la exposición de las células a tensiones de O_2 por encima del rango fisiológico durante un tiempo excesivo puede asimismo producir daño celular debido a la formación de radicales libres de O_2.

En el inicio del capítulo se ha definido la hipoxia celular como la situación en que existe una limitación por el O_2 de la producción mitocondrial de ATP, de manera que esta última no se ajusta a la demanda energética celular. La imposibilidad de medir la demanda de O_2 de forma directa y la complejidad de las interacciones entre los sistemas subcelulares que intervienen en la producción de energía dificultan, en la práctica, la adecuada identificación de la hipoxia celular; especialmente, cuando ello pretende efectuarse mediante el empleo de una única variable. En cualquier caso, es importante señalar que el aumento de la producción de ácido láctico o del cociente láctico/pirúvico, que reflejaría un incremento de la glucólisis, no constituye por sí sólo un criterio suficiente para el diagnóstico de hipoxia celular o disoxia.

BIBLIOGRAFÍA

Connet, R. J.; Honig, C. R.; Gcayeski, T. E. J:, y Brooks, G. A.: «Defining hypoxia: a systems view of VO_2, glycolisis, energetics, and intracellullar PO_2». *J. Appl. Physiol.* 68: 833842, 1990.

Honig, C. R.; Gayeski, T. E. J.; Federspiel, W.; Clark, A. Jr., y Clark, P.: «Muscle O_2, gradient from hemoglobin to cytochrome: new concepts, new complexities». *Adv. Exp. Med. Biol.* 169: 23-38, 1984.

Jacquez, J. A.: «Gas transport in blood. Respiratory Physiology», New York, McGraw-Hill Co., págs. 154-193, 1979.

Kreuzer, F.; Turek, Z., y Hoofd, L.: «Oxygen transfer from blood to mitochondria». The Lung: Scientific Foundations, págs. 1479-1488, ed. R. G. Crystal, J. B. West y cols. New York, *Raven Press Ltd.*, 1991.

Krogh, A.: «The number and distribution of capillaries in muscle with calculations of the pressure head necessary for supplying the tissue». *J. Physiol.* (London); 52: 409415, 1919.

Murray, J. F.: «The normal lung». Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1986.

Piper, J., y Scheid, P.: «Gas transport efficacy of gills, lungs and skin: theory and experimental data». *Resp. Physiol.* 23: 209-221, 1975.

Roca, J.; Hogan, M. C.; Story, D.; Bebout, E.; Haab, P.; González,, R.; Ueno, O., y Wagner, P. D.: «Evidence of tissue diffusion limitation of VO_2 max in normal man». J. *Appl Physiol.* 67: 291-299, 1989.

Schumacker, P. T., y Cain, S. M.: «The concept of a critical oxygen delivery». *Intensive Care Med.* 13: 223-229, 1987.

Wagner, P. D.: «An integrated view of the determinations of maximun O_2 uptake». Oxygen Transfer from Atmosphere to Tissues, editado por N. González y N. R. Fedde. New York: Plenum, 1988, págs. 245-256.

Wagner, P. D.: «Diffusion, Diffusing capacity, and chemical reactions». Pulmonary diseases and disorders. Fishman A. P., ed., New York, McGraw-Hill Co., págs. 245-256, 1988.

Weibel, E. R.: «The Pathway for oxygen. Structure and hinction in the mammalian respiratory system». Harvard University Press, London, 1984.

Capítulo 51

Equilibrio ácido-base

Luis Palacios Raufast

- Introducción
- Sistemas amortiguadores
- Sistemas multicompartimentales
- Sistemas reguladores
- Valores normales y alteraciones del equilibrio ácido-base
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El agua influye en todas las interacciones moleculares del organismo. En las reacciones de transferencia de protones, o *reacciones ácido-base*, el agua exhibe carácter anfótero; actúa como ácido al ceder protones y originar iones hidroxilo (OH^-), y como base al aceptarlos y formar iones hidronio (H_3O^+) (Para simplificar haremos referencia al ión hidronio como ión hidrógeno [H^+][1]). En un medio, el predominio de [H^+] o de [OH^-] da lugar al carácter ácido o básico respectivamente. El agua pura, que es neutra por definición, al disociarse débilmente da lugar a proporciones equimolares de H^+ y de OH^-. Los líquidos fisiológicos son disoluciones de electrolitos, cuyas interacciones con el agua determinan la relación de equilibrio [H^+]:[OH^-] o equilibrio ácido-base. Las concentraciones de H^+ y de OH^- están ligadas entre sí, ya que guardan una relación inversa que viene determinada por el producto iónico del agua[2], cuyo valor depende a su vez de la temperatura. Por ello, si la temperatura corporal se mantiene constante, el mantenimiento del equilibrio ácido-base equivale a la regulación de la concentración de H^+ o del pH de los medios intracelular y extracelular[3].

El pH del medio tiene una influencia significativa en las funciones celulares. Los cambios de pH varían el grado de disociación de los electrolitos débiles; entre éstos están las proteínas, en las que se modifica su carga iónica y con ello su conformación y actividad enzimática. Estos efectos inciden finalmente sobre procesos importantes, tales como la regulación del metabolismo, la permeabilidad y el equilibrio a través de las membranas celulares, la excitabilidad, la proliferación celular y la apoptosis.

Las alteraciones del pH inducen respuestas homeostáticas eficaces a nivel celular, tisular y sistémico. De este modo, el pH del medio extracelular, que debe recibir los residuos ácidos producidos por la actividad celular, se mantiene en torno a 7.4, equivalente a una relación [H^+]:[OH^-] de 1:15. Por ello se dice que el medio interno muestra una *alcalinidad relativa* al agua. Asimismo, el pH citosólico de la mayoría de las células (6.9-7.3) es ligeramente más alcalino que el pH neutro del agua (6.8 a 37° C)[4]; por ejemplo, un músculo en reposo muestra un pH en torno a 7.1, que corresponde a una proporción [H^+]:[OH^-] de 1:4.

Las determinaciones en la sangre arterial se consideran representativas del estado ácido-base sistémico. En condiciones fisiológicas normales, el pH plasmático de la sangre arterial se mantiene entre 7.35 y 7.45. Sin embargo, el organismo tolera desviaciones fuera de este rango, incluso durante períodos largos de tiempo. Estas desviaciones, si no concurren situaciones fisiológicas que las justifiquen (p. ej., ejercicio, altitud) tienen interés clínico, ya que indican la existencia de problemas subyacentes.

En fisiología, los cambios de pH se consideran tradicionalmente el resultado de la modificación de alguno de los dos componentes siguientes: 1) la PCO_2, que determina la concentración de CO_2 disuelto en el medio, también denominado ácido volátil por originar H^+ tras su hidratación y ser eliminado mediante la ventilación, y 2) la concentración de ácidos no volátiles. Las alteraciones de la PCO_2 se denominan respiratorias y las alteraciones restantes se denominan metabólicas.

En el mantenimiento del pH participan dos tipos de procesos, que contemplamos en los siguientes apartados: 1) procesos pasivos, que atenúan el efecto de las perturbaciones sobre el pH, pero no corrigen las desviaciones del pH, como son la acción de los sistemas amortiguadores y la difusión de equivalentes ácido-base entre distintos compartimientos, y 2) procesos activos de regulación del pH, como son, a nivel celular el transporte activo de iones, y a nivel sistémico la regulación respiratoria y renal del pH. Aunque los tratemos aquí separadamente, estos procesos actúan, como veremos, de forma integrada.

SISTEMAS AMORTIGUADORES

Los líquidos corporales son disoluciones amortiguadoras o tampón que pueden resistir los cambios de pH. Ello se debe a la presencia de sistemas amortiguadores que están constituidos por un ácido débil y su base conjugada en concentraciones semejantes. Consideremos, como ejemplo, el par ácido-base HA-A^-:

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

La constante de equilibrio o de acidez[5] de esta reacción viene dada por:

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

[1] Los iones hidrógeno en ningún caso son libres en una disolución acuosa. Al igual que otros iones se solvatan, y su interacción con el agua da lugar al ion hidronio y a otras moléculas más complejas entre las que se realizan las transferencias de protones.

[2] $H_2O \rightleftharpoons OH^- + H^+$; $K_w = [OH^-] \cdot [H^+]$, donde K_w es el producto iónico del agua.

[3] De forma general, y en particular en el cálculo del pH (pH = - log [H^+]), cuando hablamos de la concentración de H^+ o de la de otros iones nos referimos, estrictamente, a las actividades de los iones. Esta aproximación es válida en disoluciones diluidas.

[4] A 25 °C: $K_w = 1 \cdot 10^{-14}$ $(mol/L)^2$, [H^+] = $1 \cdot 10^{-7}$ mol/L y pH neutro del agua = 7. A 37 °C: $K_w = 2..5 \cdot 10^{-14}$ $(mol/L)^2$, [H^+] = $1.58 \cdot 10^{-7}$ mol/L y pH neutro = 6.8

[5] Frecuentemente se sustituye K_a por K'_a, indicando que no se trata de una constante termodinámica verdadera, definida en términos de actividades, sino aparente o estequiométrica, en términos de concentraciones. En rigor, K_a suele corresponder a una constante de las llamadas mixtas o incompletas, donde intervienen simultáneamente actividades (como la del ión hidrógeno) y concentraciones.

Tomando logaritmos y ordenando obtenemos la ecuación de Henderson-Hasselbalch, que nos permite calcular el pH:

$$pH = pK_a + \log ([A^-]/[AH])$$

Capacidad amortiguadora

La resistencia de una disolución a cambiar su pH cuando se añade un ácido o una base se cuantifica calculando su capacidad amortiguadora de pH (β). Ésta se define como el cociente entre la cantidad de base fuerte añadida y el cambio de pH de la disolución. En fisiología es de uso más común la determinación de la capacidad amortiguadora β_{A^-} del par HA-A^- en función de los cambios en su disociación ($\beta_{A^-} = d[A^-]/dpH$)[6]. Su valor se expresa en unidades de concentración y se denomina con frecuencia valor amortiguador. La capacidad amortiguadora de un par ácido-base es directamente proporcional a su concentración; sin embargo, sólo es apreciable cuando el valor de pH del medio es similar al de pK_a y resulta máxima cuando estos valores se igualan (punto de equivalencia). En consecuencia, los amortiguadores de interés fisiológico son aquellos cuya concentración es significativa y cuyo pK_a resulta próximo al pH fisiológico. Sólo algunos grupos bioquímicos exhiben valores de pK_a que permiten atribuirles un papel significativo como amortiguadores en condiciones fisiológicas: el ácido carbónico, restos de cadenas peptídicas y los fosfatos.

El valor de la capacidad amortiguadora de un par ácido-base determinado *in vivo* puede desviarse del que sugiere su concentración y su valor de pK_a. Esto es debido a que en sistemas abiertos se producen intercambios ácido-base entre distintos compartimentos corporales y cambios en la concentración del amortiguador. Los componentes de un sistema amortiguador pueden ser controlados por procesos fisiológicos de regulación del pH; cuando esto ocurre, la capacidad amortiguadora aparente *in vivo* refleja no sólo el efecto del equilibrio químico, sino también la acción de los procesos de regulación. Entonces, su valor aumenta a medida que se corrigen las desviaciones del pH.

El sistema ácido carbónico-bicarbonato

El sistema CO_2-H_2CO_3-HCO_3^- es el más importante del compartimiento extracelular. Su acción resulta mucho más eficaz de lo que sugiere su concentración (~25 mmol/L en el plasma) y su valor de pK_a (6.1), el cual, de hecho, se aleja del pH fisiológico. Esto se debe a que opera como un sistema abierto en el que su concentración está sujeta al control respiratorio de la PCO_2 y al control metabólico del bicarbonato. Es un sistema heterogéneo, es decir, con componentes en diferentes fases, debido al equilibrio entre el CO_2 del gas alveolar y el CO_2 disuelto en la sangre.

El equilibrio global de hidratación y disociación del CO_2 disuelto se puede expresar:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

Según la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6.1 + \log ([HCO_3^-]/0.03 \cdot PCO_2)$$

donde 6.1 es el pK_a de la reacción descrita y 0.03 mmol · l^{-1} · mm Hg^{-1} (o 0.225 mmol · l^{-1} · kPa^{-1}) el coeficiente de solubilidad del CO_2 en plasma a 37 °C. El producto 0.03 · PCO_2 corresponde a la concentración de CO_2 disuelto en plasma.

Esta ecuación expresa la relación entre las tres variables del sistema: pH, PCO_2 y HCO_3^-. El conocimiento de dos de estas variables permite determinar el valor de la tercera. Sus valores en el plasma arterial son utilizados habitualmente como indicadores del estado ácido-base sistémico. Esto es debido a que los cambios en el estado ácido-base, la acción de otros amortiguadores y la de los sistemas de regulación tienen un buen reflejo en los componentes de este sistema, cuya determinación puede realizarse de forma rápida y precisa. La representación gráfica del estado ácido-base suele realizarse mediante diagramas que muestran el valor de estas tres variables. El diagrama más utilizado es el diagrama pH-bicarbonato (diagrama de Davenport) en el que se representa [HCO_3^-] en función de los valores de pH y, en forma de parámetro, los valores de PCO_2 como líneas iso-PCO_2.

La PCO_2 es la única de las tres variables de la ecuación de Henderson-Hasselbalch que puede ser controlada de forma independiente de las otras por el organismo. El valor de la PCO_2 arterial es controlado por la ventilación alveolar y la desviación de la PCO_2 de su valor normal expresa de forma explícita la alteración respiratoria del equilibrio ácido-base.

Por el contrario, los cambios de [HCO_3^-] no reflejan de forma tan manifiesta las alteraciones metabólicas del equilibrio ácido-base. La adición al plasma de un ácido metabólico no carbónico, al ser neutralizado por el bicarbonato, modifica la concentración de éste, pero la concentración de bicarbonato también varía con los cambios de PCO_2. En consecuencia, la alteración metabólica sólo resulta evidente en ausencia de cambios en la PCO_2. En caso contrario, debe ser discernida en el contexto de los valores de PCO_2 hallados, aspecto que trataremos posteriormente.

Proteínas y fosfatos

Las proteínas constituyen el sistema amortiguador mayoritario del organismo y actúan de forma predominan-

[6] La capacidad amortiguadora total de una disolución (β) es una cantidad que resulta de la suma de la capacidad amortiguadora del par HA-A^-, más las de los pares H_3O^+-H_2O y H_2O-OH^-. Es decir: $\beta = \beta_{H_3O^+} + \beta_{OH^-} + \beta_{A^-}$. En general se puede despreciar $\beta_{H_3O^+}$ y β_{OH^-} frente al valor de β_{A^-}.

te a nivel intracelular. Sin embargo, la hemoglobina, aunque es intraeritrocitaria, desempeña un papel importante como amortiguador del líquido extracelular. Entre los grupos funcionales responsables del papel amortiguador de las proteínas destaca el grupo imidazol del aminoácido histidina, que exhibe una carga positiva como ácido y una carga neutra como base. No obstante, el punto isoeléctrico de las proteínas con un papel amortiguador significativo es inferior al pH fisiológico, por lo que éstas exhiben una carga eléctrica neta negativa. Los valores de pK_a del grupo imidazol se aproximan mucho a los de pH neutro del agua, incluso a distintas temperaturas. Al existir variaciones individuales de pK_a entre los grupos imidazol, la eficacia de las proteínas como amortiguadores se mantiene en el rango de valores normales de pH.

El sistema amortiguador de fosfatos ($H_2PO_4^-$-HPO_4^{2-}, $pK_a = 6.8$) tiene poca eficacia en los líquidos extracelulares debido a su baja concentración (~1 mmol/L). Sin embargo, constituye el sistema amortiguador mayoritario en la orina (Capítulo 30). Los fosfatos orgánicos (ATP, ADP, CP) son amortiguadores intracelulares significativos.

Interacción entre distintos sistemas amortiguadores

El líquido extracelular y, en particular, el plasma sanguíneo, se comportan básicamente como disoluciones amortiguadoras binarias (bicarbonato-proteínas), mientras que el líquido intracelular puede ser considerado como una disolución amortiguadora ternaria (bicarbonato-proteínas-fosfatos). Los distintos pares amortiguadores de un mismo compartimiento corporal guardan un equilibrio entre sí determinado por los respectivos valores de K_a y la concentración de iones hidrógeno ($[H^+] = K_{a1}\ [A_1H]/[A_1^-] = K_{a2}\ [A_2H]/[A_2^-] = \ldots$). Esto se conoce en fisiología como *principio isohídrico*, según el cual toda modificación impuesta a un amortiguador repercute en los otros sistemas modificando su grado de disociación.

La interacción química entre el sistema ácido carbónico-bicarbonato y los amortiguadores no bicarbonatados (A_{NB}) puede ser expresada según la reacción siguiente:

$$CO_2 + H_2O + A_{NB}^- \rightleftharpoons H_2CO_3 + A_{NB}^- \rightleftharpoons HCO_3^- + HA_{NB}$$

Según este equilibrio, los cambios de PCO_2 y, en consecuencia, de concentración de CO_2 disuelto en la sangre, no modifican la concentración total de aniones amortiguadores ($[HCO_3^-] + [A_{NB}^-]$), que se denomina en fisiología *base amortiguadora* (abreviado como BB de *buffer base*) [7].

Ello es debido a que por cada carga negativa de A_{NB}^- que neutralice el ácido carbónico, se forma un anión bicarbonato ($d[A_{NB}^-] = -d[HCO_3^-]$).

Contrariamente al efecto de los cambios en la PCO_2, la adición de un ácido fuerte[8] al plasma sanguíneo disminuye el valor de BB al ser neutralizado por las bases amortiguadoras. En consecuencia, el valor de BB puede ser utilizado como un indicador del componente metabólico del equilibrio ácido-base. Sin embargo, el valor de BB en sangre también se modifica con los cambios de concentración de hemoglobina y de proteínas plasmáticas, aunque no se den desviaciones de la concentración normal de ácidos no volátiles. Este inconveniente a la hora de valorar las alteraciones metabólicas se evita mediante la determinación del exceso o déficit de base, cuyo fundamento fisiológico tratamos más adelante.

El requisito de mantener la electroneutralidad de las disoluciones exige que la carga negativa neta de los aniones amortiguadores en el plasma esté equilibrada por la carga positiva neta de los iones fuertes[9] (iones totalmente disociados), lo que se puede expresar de la siguiente forma:

$$[HCO_3^-] + [A_{NB}^-] = [\text{Cationes fuertes } (+)] - [\text{Aniones fuertes } (-)]$$

Por ello el valor de BB es igual al de esta *diferencia entre las concentraciones de iones fuertes*, que se denomina también SID (de *strong ion difference*). BB y SID corresponden en su definición original al mismo concepto y tienen el mismo valor. Es de destacar el interés de BB o SID como variable metabólica que, a diferencia del bicarbonato, puede ser controlada por el organismo de forma independiente de la PCO_2.

Del principio de electroneutralidad también se deriva el cálculo de la denominada *brecha aniónica* (AG de "Anion Gap"): $AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$. Si AG se desvía de su rango de valores normales, denota alteraciones en la concentración de los electrolitos que no suelen determinarse en los análisis más habituales.

SISTEMAS MULTICOMPARTIMENTALES

Al hablar del pH de la sangre nos referimos habitualmente al pH plasmático de la sangre. Los cambios de pH, al modificar la PCO_2 o el ácido no volátil, no sólo reflejan las propiedades amortiguadoras del plasma sino también

[7] Aunque una base amortiguadora puede no ser un anión, las bases amortiguadoras significativas del organismo exhiben una carga neta molecular negativa a pH fisiológico.

[8] En fisiología resulta común denominar ácidos metabólicos o ácidos fuertes a los ácidos inorgánicos fuertes producto del metabolismo (clorhídrico, sulfúrico, etc,.) y a los ácidos orgánicos (láctico, cetoácidos, etc.) que por su bajo valor de pK_a con relación al pH fisiológico se pueden considerar, a efectos prácticos, como totalmente disociados. Con este significado utilizamos aquí los términos mencionados. BB no se modifica por la adición de un ácido débil.

[9] Las concentraciones de H^+ y OH^- se pueden despreciar frente a la de los otros iones.

las de otros compartimientos, como el intraeritrocitario y el intersticial, con los que se producen rápidos reequilibrios iónicos (p. ej., de bicarbonato y cloruro). Estos procesos se ponen de manifiesto al valorar la capacidad amortiguadora aparente del plasma en sangre *in vitro* e *in vivo* frente a los cambios de PCO_2.

En el apartado anterior vimos que al variar la PCO_2 de la sangre, en el proceso de neutralización del ácido carbónico se produce la siguiente equivalencia:

$$d[A^-_{NB}] = -d[HCO^-_3]$$

En consecuencia, la capacidad amortiguadora de los sistemas no bicarbonatados de la sangre (βA^-_{NB}) (debida esencialmente a la hemoglobina y en menor grado a la albúmina) puede calcularse según la expresión:

$$\beta A^-_{NB} = d[A^-_{NB}]/dpH = -d[HCO^-_3]/dpH$$

Según esta relación vemos que βA^-_{NB} tiene su expresión gráfica en el diagrama pH-bicarbonato, donde $d[HCO^-_3]/dpH$ corresponde al valor de la pendiente de la línea que refleja el cambio de pH plasmático a medida que varía la PCO_2 de la sangre (línea de capacidad amortiguadora de la sangre) (Fig. 51.1). En la zona de valores fisiológicos esta línea es prácticamente una recta. La determinación del valor de βA^-_{NB} *in vivo* resulta importante para la interpretación fisiológica del equilibrio ácido-base.

Sangre *in vitro* e *in vivo*

La sangre *in vitro* constituye un sistema bicompartimental (eritrocitos y plasma) con una distribución pasiva de los iones H^+, HCO^-_3 y Cl^- que tiende a un equilibrio Donnan. La capacidad amortiguadora de la sangre *in vitro* (βA^-_{NB}) viene determinada esencialmente por la concentración de hemoglobina. Para una concentración normal de la misma (9 mmol/L) su cuantía es de unos 30 mmol/L por unidad de pH (Fig. 51.1*A*).

En sangre sometida a cambios de PCO_2 *in vivo*, la capacidad amortiguadora aparente es muy variable en el tiempo. Su curso constituye un fiel reflejo de procesos fisiológicos de dinámicas muy distintas: 1) el efecto amortiguador de las proteínas de la sangre, 2) la redistribución de HCO^-_3 entre la sangre y el líquido intersticial, 3) el intercambio iónico intra-extracelular, 4) la regulación metabólica-renal, y 5) los cambios en el depósito óseo de CO_2. Todo ello determina las distintas pendientes, a tiempos distintos, de las líneas de capacidad amortiguadora de la sangre en el diagrama pH-bicarbonato (Fig. 51.1B).

Entre los 10 y 60 minutos después de producirse un cambio en la PCO_2 *in vivo*, el valor de βA^-_{NB} permanece estable y se aproxima a un tercio de su valor *in vitro* (Fig. 51.1*B*). Se considera que refleja, entonces, la capacidad amortiguadora conjunta de la sangre y del líquido intersticial. La línea de capacidad amortiguadora de la sangre así obtenida frente a un cambio agudo de la PCO_2 *in vivo* tiene especial interés, ya que sirve de referencia para discriminar las alteraciones metabólicas del equilibrio ácido-base de las respiratorias. Este aspecto lo tratamos en el siguiente apartado.

Exceso/déficit de base

El *exceso de base* (BE de *base excess*) es una medida de los cambios en el componente metabólico del equilibrio ácido-base. En concreto, BE se define como la concentración de base (o el valor negativo de la de ácido) en sangre o plasma valorable mediante una analítica de neutralización cuyo punto final de valoración sea: pH = 7.4 a PCO_2 = 40 mm Hg (5.33 kPa). En otros términos, el BE corresponde a la diferencia en mmol/L entre el valor de BB, con respecto a su nivel en las condiciones normales de pH y PCO_2 de la sangre arterial. A pH = 7.4 y PCO_2 = 40 mm Hg (5.33 kPa), BE = 0, independientemente de la concentración de hemoglobina y de la de proteínas plasmáticas. Un valor de BE negativo (déficit de base) indica que la concentración de ácido metabólico supera el valor normal, y un valor de BE positivo (exceso de base) indica que la concentración de ácido metabólico es inferior al nivel normal.

Para que la determinación de BE tenga significado fisiológico debe realizarse *in vivo*. La determinación del BE requiere la corrección de la PCO_2 arterial. Esta corrección tiene su expresión gráfica en el diagrama de pH-bicarbonato, donde corresponde a la línea de capacidad amortiguadora de la sangre ante un cambio agudo de la PCO_2 *in vivo* (Fig. 51.1*B*). Si se corrige la PCO_2 de la sangre hasta que ésta alcance un pH = 7.4, la diferencia entre la concentración de bicarbonato obtenida y el valor normal de referencia (24 mmol/L) corresponde al BE. Esto se debe a que a pH constante se mantiene el grado de ionización de los amortiguadores proteicos y, en consecuencia, la concentración plasmática de bicarbonato debe reducirse en la misma proporción en la que se incrementa la de ácido fuerte (p. ej., ácido clorhídrico) añadido a la sangre. Si BE = 0 mmol/L la línea de capacidad amortiguadora *in vivo* pasa por el punto: pH =7.4 y $[HCO3^-]$ = 24 mmol/L. El incremento de ácido metabólico no modifica la pendiente de esta línea de BE = 0 sino su ordenada en el origen. El área superior a esta línea de BE = 0 corresponde a un BE positivo y el área inferior a un BE negativo (véase Fig. 51.3).

La medida directa del BE mediante la corrección de la PCO_2 arterial *in vivo* no es factible en la práctica clínica. Por ello se recurre al cálculo de BE con base en el hecho, ya mencionado, de que la línea de capacidad amortiguadora aparente de la sangre determinada *in vivo,* a corto plazo, refleja las propiedades de la sangre y del líquido intersticial. Se considera que la capacidad amortiguadora conjunta de la sangre y del líquido intersticial es equivalente a la de un modelo *in vitro* del líquido extracelular (que incluye la sangre) consistente en diluir una parte de sangre en dos partes de su propio plasma. Por ello, el nivel de BE *in vivo*

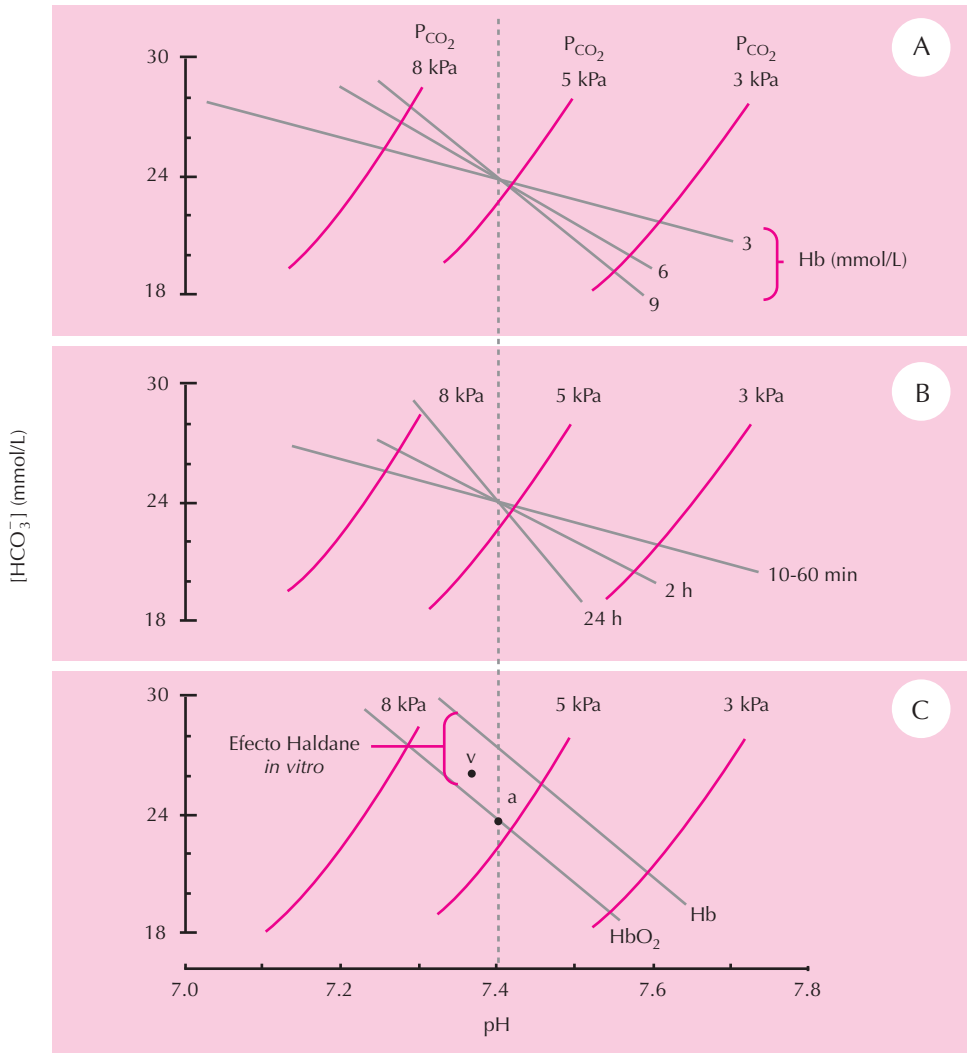


Figura 51.1. Líneas de capacidad amortiguadora de la sangre en el diagrama pH-bicarbonato. Estas líneas reflejan el cambio de pH-[$HCO3^-$] a medida que varía la PCO_2 (100 mm Hg ≡ 13.33 kPa). Su pendiente indica la capacidad amortiguadora aparente del plasma frente a los cambios de PCO_2.

A. Valoración de la sangre *in vitro* para distintas concentraciones de hemoglobina (Hb). La línea Hb = 9 mmol/L es la línea de capacidad amortiguadora normal de la sangre *in vitro*. Las otras líneas corresponden a diluciones de la sangre en su propio plasma.

B. Valoración de la sangre *in vivo* a distintos tiempos (véase texto). La pendiente de la línea obtenida *in vivo* frente a cambios agudos de la PCO_2 (10-60 min) es similar a la obtenida *in vitro* para Hb = 3 mmol/L. Estas líneas sirven de referencia para el cálculo de BE *in vivo* (véase texto y Fig. 51.3).

C. Líneas de capacidad amortiguadora *in vitro* de la sangre oxigenada (HbO_2) y desoxigenada (Hb). La oxihemoglobina es un ácido menos débil que la hemoglobina desoxigenada y la distancia entre las dos líneas es una expresión del efecto Haldane (Capítulo 50). Los puntos *v* y *a* corresponden a valores normales en sangre venosa mezclada y en sangre arterial y se pueden relacionar a través de la línea *in vitro* de la sangre y del efecto Haldane *in vitro*. Esto indica que en el tránsito de la sangre por el pulmón no se producen intercambios bicarbonato-cloruro con compartimentos extravasculares que alteren de forma significativa el estado ácido-base.

se calcula utilizando un valor de un tercio de la concentración de hemoglobina en la sangre. En la Figura 51.1 vemos que la pendiente de la línea de valoración de la sangre frente a los cambios agudos (10-60 min) de PCO_2 *in vivo* se aproxima a la de la línea *in vitro* de sangre diluida a un tercio (Hb = 3 mmol/L). El BE así calculado se denomina habitualmente *exceso de base estándar* (SBE de *standard base excess*) o también BE del líquido extracelular, al estar basado su cálculo en un modelo de este compartimiento.

SISTEMAS REGULADORES

La generación metabólica de protones está equilibrada en muchos procesos bioquímicos por reacciones con-

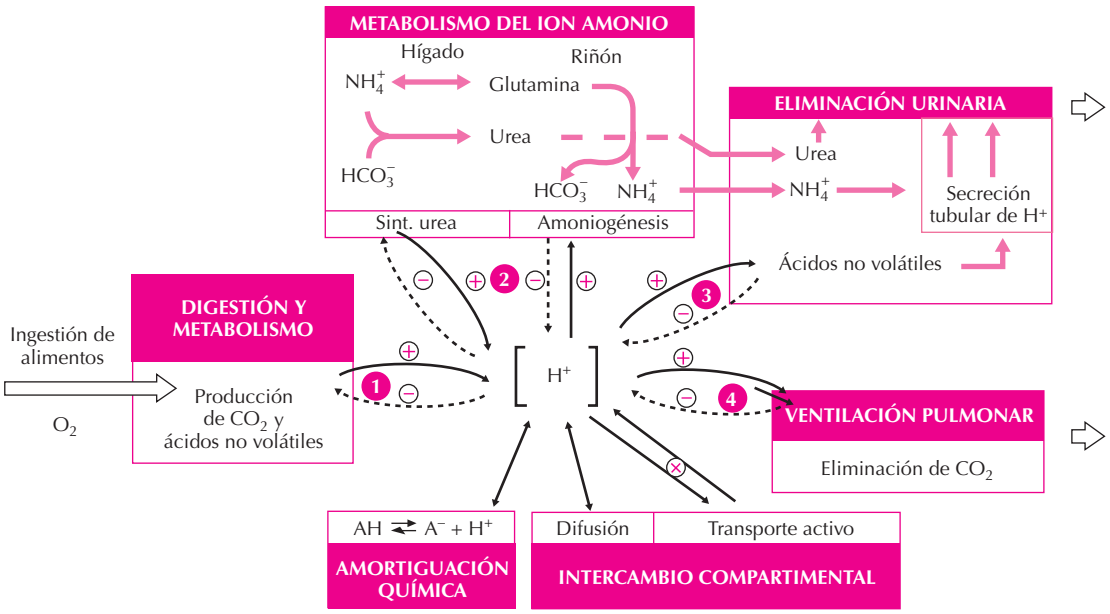


Figura 51.2. Regulación de la concentración plasmática de iones hidrógeno. En estado estable, la producción neta metabólica de H^+ está equilibrada por su eliminación pulmonar y renal. Las flechas con los signos ± (retroalimentación negativa) indican los sistemas de regulación metabólica y respiratoria. Se representa: 1) la retroalimentación negativa debida al efecto alostérico de los protones sobre diversos enzimas reguladores del metabolismo; 2) la actuación coordinada hepatorrenal en la regulación metabólica del ión bicarbonato (la síntesis de urea en los hepatocitos periportales consume bicarbonato y el catabolismo de la glutamina por las células tubulares proximales lo genera); 3) el papel de las células del túbulo renal (secreción activa de H^+ y procesos asociados, como la reabsorción de bicarbonato y la formación y eliminación de NH_4^+), y 4) El control ventilatorio pulmonar. El símbolo ↔ indica los procesos pasivos de equilibrio compartimental y de amortiguación química. Se representa también el transporte activo transmembrana (⇄) que, normalmente, contribuye a estabilizar el pH intracelular.

trapuestas. Sin embargo, el balance global de la digestión y del metabolismo es acidógeno. En el hombre, el metabolismo aeróbico produce diariamente unos 12-15 mol de H^+ procedentes de la hidratación y disociación del CO_2 que es eliminado por vía pulmonar. Del balance neto de otros procesos bioquímicos resultan unos 40-100 mmol de ácido no carbónico, compensado principalmente por la excreción renal. La regulación fisiológica del pH plasmático de la sangre arterial depende básicamente del control respiratorio de la PCO_2 y del control renal del componente metabólico. El riñón desempeña un papel central en este sentido, al actuar como detector, integrador y efector en la regulación del pH (véase Capítulo 30). En la Figura 51.2 se esquematizan los principales procesos que regulan la concentración de ión hidrógeno en el plasma.

El control respiratorio de la PCO_2 arterial

En situación de equilibrio, la tasa de producción metabólica de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) debe igualar a la de su eliminación respiratoria. La tasa de eliminación pulmonar de CO_2 es igual al producto de la ventilación alveolar ($\dot{V}_A$) por la concentración de CO_2 en el gas alveolar. Por ello el equilibrio descrito puede expresarse de la forma siguiente:

$$\dot{V}CO_2 = \dot{V}_A\ (P_ACO_2/RT)$$

donde R es la constante de los gases, T la temperatura absoluta y P_ACO_2/RT expresa la concentración alveolar de CO_2 en función de su presión parcial.

En una situación fisiológica normal, la presión de CO_2 de la sangre arterial y la del gas alveolar son prácticamente iguales, de modo que:

$$P_aCO_2 = RT\ (\dot{V}CO_2/\dot{V}_A)$$

Esta ecuación indica que, en situación de equilibrio, el valor de la PCO_2 arterial es directamente proporcional a la producción metabólica de CO_2 e inversamente proporcional a la tasa de ventilación alveolar. El hecho de que normalmente las variaciones de la PCO_2 arterial sean pequeñas comparadas con la producción metabólica de CO_2 demuestra la eficacia de los ajustes en la ventilación para mantener la $PaCO_2$ estable. Estos ajustes se realizan a través de la función homeostática del sistema respiratorio ante los cambios de P_aCO_2 y pH, que es mediada por los quimiorreceptores periféricos (cuerpos carotídeos y aórticos) y centrales (véase Capítulo 52).

Según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, el pH de la sangre arterial está determinado por la relación

$[HCO_3^-]/P_aCO_2$. El mantenimiento de un pH estable requiere que las alteraciones de $[HCO_3^-]$ de origen metabólico sean compensadas modificando la P_aCO_2. Por ello, la respuesta ventilatoria frente a cambios de pH puede conducir a valores de PCO_2 arterial distintos a los normales.

VALORES NORMALES Y ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

Clásicamente, los valores de la sangre arterial se han considerado representativos del estado ácido-base corporal, teniendo por valores de referencia pH = 7.4, P_aCO_2 = 40 mm Hg (5.33 kPa), $[HCO_3^-]$ = 24 mmol/L y BE = 0 mmol/L. Un valor de pH en sangre arterial inferior o superior al normal (7.35 – 7.45) da lugar a la condición de acidemia o de alcalemia, respectivamente. Un pH normal no indica necesariamente un estado ácido-base normal, ya que procesos compensatorios pueden mantener el pH estable en presencia de alteraciones ácido-base moderadas.

Si los descensos o aumentos del pH arterial se asocian con variaciones de la PCO_2, las alteraciones del pH se clasifican como acidosis o alcalosis respiratorias, respectivamente. Las desviaciones de la PCO_2 de su rango normal, de 35 a 45 mm Hg (4.66 – 5.99 kPa), corresponden a las situaciones de hipercapnia (aumento de la PCO_2) e hipocapnia (descenso de la PCO_2) (Fig. 51.3). Ante estas alteraciones del pH con un origen respiratorio actúan mecanismos de compensación de origen metabólico. El efecto principal compensatorio de una acidosis o de una alcalosis respiratoria consiste en cambios en los niveles de bicarbonato y de cloruro, que modificarán el valor de BE: aumento de la concentración de HCO_3^- y disminución de la de Cl^- en las acidosis respiratorias y cambios de signo opuesto en las alcalosis respiratorias. Las compensaciones metabólicas corrigen las desviaciones respiratorias del pH de forma gradual y lenta (en horas o días) pero pueden llegar a restaurar el valor de pH normal en las situaciones de hipercapnia moderada y de hipocapnia.

Las alteraciones no respiratorias del pH, con independencia de la causa subyacente, se clasifican como acidosis o alcalosis metabólicas (Fig. 51.3). Las alteraciones metabólicas del equilibrio ácido-base se evalúan normalmente mediante la determinación de BE, cuyo rango normal es de ± 2 mmol/L, o valorando el nivel de bicarbonato en el contexto del valor de PCO_2. El valor de BE se modifica por la formación o eliminación metabólica de ácidos fuertes y por la adición, eliminación o intercambio de iones de diferente carácter (débiles y fuertes, por ejemplo bicarbonato y cloruro). Sin embargo los valores de BE no informan por sí solos sobre las causas de la alteración metabólica, cuya discriminación puede requerir, además de la evaluación de los síntomas, el análisis de la composición electrolítica del plasma. La determinación de AG, cuyo valor normal es 12 ± 2 mmol/L, resulta útil en este sentido para diferenciar las acidosis metabólicas debidas a los cambios de cloruro y bicarbonato (AG normal) de las debidas a otros factores, como la acumulación de ácidos orgánicos (p. ej., acidosis láctica, cetoacidosis) (AG elevado). Las compensaciones respiratorias de los trastornos metabólicos son rápidas pero incompletas debido en parte a que durante el proceso de compensación, por ejemplo de una acidosis metabólica, los centros respiratorios son estimulados de forma opuesta por los cambios primarios de pH (acidosis) y los secundarios de PCO_2 (hipocapnia). En la compensación respiratoria de una alcalosis de origen metabólico, la hipoventilación secundaria disminuye la PO_2 y aumenta la PCO_2, cambios que, a su vez, estimulan la actividad respiratoria.

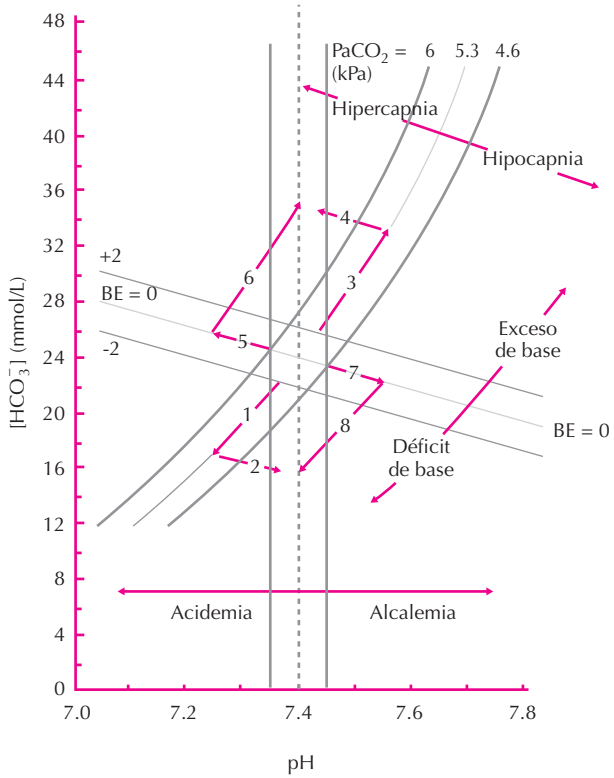


Figura 51.3. Valores normales, alteraciones y compensaciones del equilibrio ácido-base en el diagrama pH-bicarbonato. El hexágono central indica el rango de valores normales de pH, HCO_3^-, PCO_2 y BE plasmáticos en sangre arterial. Se representan las líneas normales de referencia BE = 0 mmol/L y PCO_2 = 40 mm Hg (5.33 kPa). La distancia vertical (en mmol/L) desde cualquier punto hasta la línea BE = 0 equivale al exceso de base (área superior a BE = 0) o al déficit de base (área inferior a BE = 0). Las desviaciones de los valores de pH de su rango normal (7.35 – 7.45) dan lugar a las condiciones de acidemia y alcalemia; las de PCO_2, por debajo de 35 mm Hg (4.66 kPa) y por encima de 45 mm Hg (5.99 kPa), a las de hipocapnia e hipercapnia respectivamente. (1, Acidosis metabólica; 2, compensación respiratoria; 3, alcalosis metabólica; 4, compensación respiratoria; 5, acidosis respiratoria; 6, compensación metabólica; 7, alcalosis respiratoria, 8, compensación metabólica). (100 mm Hg ≡ 13.33 kPa.)

BIBLIOGRAFÍA

Brackett NC., Cohen JJ, Schwartz, WB. Carbon dioxide titration curve of normal man. Effect of increasing degrees of acute hypercapnia on acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 1965; 272:6-12.

Davenport H W. *The ABC of Acid-base Chemistry*. Chicago, University of Chicago Press, 1969.

Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 2000; 4:6-14.

Schlichtig R, Grogono AW, Severinghaus J W. Current status of acid base quantification in physiology and medicine. *Anesthesiol Clin North Am* 1998; 16:211-233.

Siggaard-Andersen O. *The Acid-Base Status of Blood*, 4th ed. Copenhagen, Munksgaard, 1974.

Singer RB, Hastings AB. An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine [Baltimore]* 1948; 27:223-242.

Capítulo 52

Regulación de la ventilación pulmonar

Gabriel Sampol

- Introducción
- Sensores
- Sistema de regulación central de la respiración
- Regulación de la ventilación durante el sueño
- Regulación de la ventilación durante el ejercicio
- Regulación hormonal de la respiración
- Medicamentos y regulación de la respiración
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de la respiración consiste en mantener unos valores apropiados de los gases sanguíneos, de forma que se puedan cubrir las demandas metabólicas de O_2 del organismo y eliminar el CO_2 tóxico generado por las células. En relación con esta función de eliminación del CO_2, la respiración también interviene en el mantenimiento de unos valores de concentración de H^+ en sangre arterial, colaborando así en el equilibrio ácido-base. Para conseguir estos objetivos a pesar de las amplias variaciones experimentadas por las necesidades metabólicas del organismo, la respiración presenta un sistema de regulación muy estricto, en el que distinguimos tres componentes principales (Fig. 52.1):

1. sensores que captan distintos estímulos y los remiten al
2. sistema de regulación central, que genera el ritmo respiratorio e integra esta información, modificando apropiadamente los impulsos hacia
3. los músculos respiratorios, que dan lugar a la ventilación.

En este capítulo vamos a ocuparnos exclusivamente de los dos primeros componentes, ya que los músculos respiratorios ya han sido tratados en el Capítulo 45.

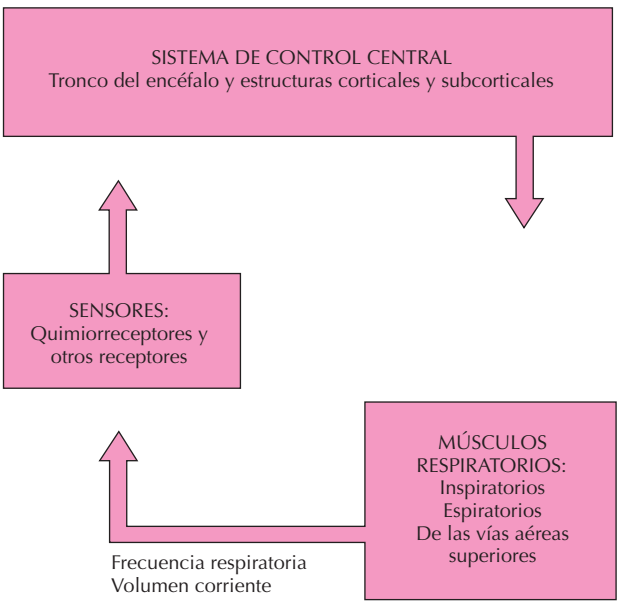


Figura 52.1. Elementos del sistema de regulación de la respiración. Su coordinación actúa como un sistema de retroalimentación negativa: una alteración que origine un incremento de los impulsos de los receptores y un posterior aumento de la ventilación, a través de cambios en la frecuencia respiratoria o en el volumen corriente, determinará una corrección de la alteración inicial y el descenso de los impulsos emitidos por los receptores.

SENSORES

La situación de la respiración se encuentra permanentemente monitorizada por un sistema de sensores que recogen información y la envían al sistema nervioso central (Tabla 52.1). Distinguimos cuatro tipos:

a) Quimiorreceptores periféricos: los principales son los cuerpos carotídeos, localizados bilateralmente en el cuello, en la unión entre las arterias carótidas interna y externa. También existen quimiorreceptores dispuestos a lo largo del cayado aórtico, los cuerpos aórticos, de menor importancia para la regulación de la ventilación en el ser humano.

Los cuerpos carotídeos son unas estructuras de unos 11 mm^3 y 11 mg de peso cada uno, en los que distinguimos dos tipos de células, tipo I y tipo II. Las células tipo I contienen una elevada cantidad de catecolaminas, siendo la dopamina la más abundante, y de otras sustancias como la serotonina o la acetilcolina que podrían actuar como neurotransmisores. Las células tipo II tienen probablemente una función principal de sostén. Ambos tipos celulares están inervados por el nervio del seno carotídeo, rama del glosofaríngeo. A pesar de su pequeño tamaño, los cuerpos carotídeos reciben un elevadísimo aporte de sangre arterial (2 L/min/100 mg, unas 20 veces el peso de los propios cuerpos carotídeos en cada minuto). Este gran aporte de sangre arterial, regulado por terminaciones nerviosas simpáticas que alcanzan los cuerpos carotídeos, permite que sus necesidades metabólicas de oxígeno sean cubiertas por el oxígeno disuelto en la sangre, a diferencia de otros tejidos que precisan el oxígeno ligado a la hemoglobina. La presión parcial de oxígeno disuelto en la sangre (PaO_2) es la principal señal captada por los cuerpos carotídeos: los descensos en la PaO_2 conducen a la libera-

Tabla 52.1 Sensores del sistema regulador de la respiración

Quimiorreceptores:		
	Periféricos:	cuerpos carotídeos
		cuerpos aórticos
	Centrales	
Pulmonares:		
	De estiramiento	
	De irritación	
	Fibras C:	bronquiales
		pulmonares o yuxtacapilares
Mecanorreceptores musculares y de la pared torácica:		
	Husos musculares	
	Órganos tendinosos de Golgi	
	Propioceptores articulares	
Otros:		
	De la vía aérea superior	
	Barorreceptores arteriales	
	Receptores del dolor y de la temperatura	

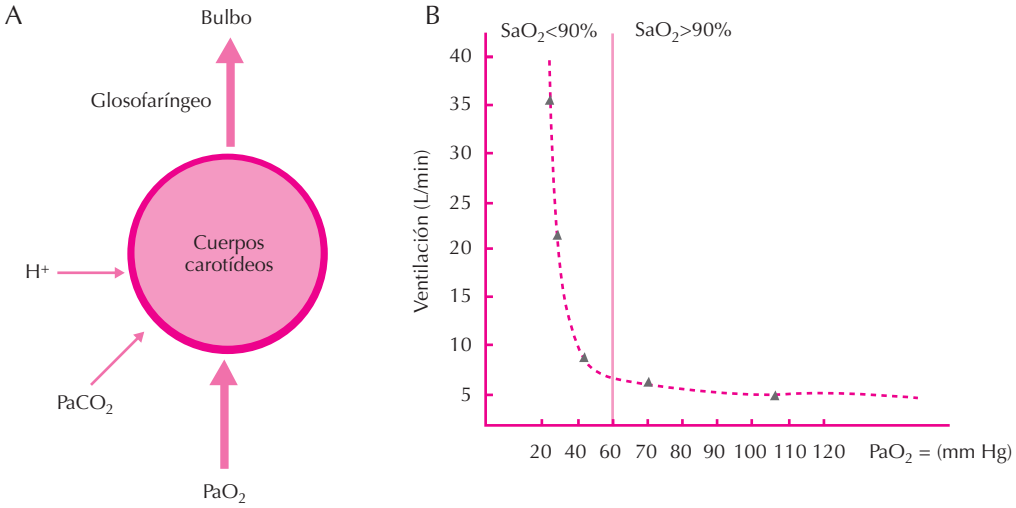


Figura 52.2. Funcionamiento de los cuerpos carotídeos. *A)* El principal estímulo es la hipoxemia. *B)* La ventilación se mantiene constante ante la presencia de una amplia gama de valores de PaO_2. No se produce un incremento marcado de la misma hasta que la PaO_2 no desciende por debajo de 60 mm Hg (7.98 kPa), valor en el que la saturación arterial de oxígeno de la hemoglobina (SaO_2) desciende drásticamente comprometiendo el aporte de oxígeno a los tejidos (véase curva de disociación de la hemoglobina en Fig. 50.2). En presencia de hipercapnia el incremento de la ventilación se produce con menores descensos de la PaO_2 al potenciarse ambos estímulos (100 mm Hg ≡ 13.3 kPa).

ción de neurotransmisores por las células tipo I que estimulan las terminaciones nerviosas del nervio del seno carotídeo, el cual posteriormente conduce la señal hasta el sistema nervioso central, donde producirá un incremento de la ventilación. Por este motivo los procesos que disminuyen el contenido de oxígeno transportado por la hemoglobina, pero que no alteran la PaO_2, como la anemia o la intoxicación por monóxido de carbono, no estimulan los cuerpos carotídeos y no incrementan la ventilación. El incremento de la respuesta de estos quimiorreceptores frente al descenso progresivo de la PaO_2 no es lineal; presentan actividad incluso en presencia de PaO_2 muy elevadas, y dicha actividad se va incrementando de forma hiperbólica a medida que desciende la PaO_2, aunque no observamos un incremento agudo de la respiración hasta llegar a una PaO_2 < 60-70 mm Hg (7.98-9.31 kPa), valor a partir del cual las descargas en el nervio del seno carotídeo aumentan muy rápidamente (Fig. 52.2). Por este motivo, el estímulo hipóxico de la ventilación juega un papel limitado en condiciones normales, en las que usualmente no se alcanzan estos niveles de hipoxia; en cambio, sí interviene activamente en el caso de las enfermedades respiratorias avanzadas o en el caso de la hipoxia hipobárica en los sujetos que ascienden a grandes alturas (véase Capítulo 53). Este incremento de la ventilación se consigue a expensas de un aumento de la profundidad de la respiración, del volumen corriente, más que de la frecuencia respiratoria. Este mecanismo constituye la única respuesta a la hipoxemia arterial en el ser humano; por ello, los sujetos en los que se resecan los cuerpos carotídeos, por ejemplo durante una intervención quirúrgica sobre las arterias carótidas, no presentan respuesta a la hipoxia. Esta falta de respuesta es permanente, a diferencia de lo que ocurre en algunos animales, lo que pone de manifiesto el escaso papel que desempeñan los cuerpos aórticos en los seres humanos. De hecho, en ausencia de quimiorreceptores periféricos la hipoxemia no incrementa la ventilación, sino que tiene un efecto depresor de la misma.

En menor medida que la hipoxemia, el incremento de la $PaCO_2$ y las alteraciones del pH sanguíneo, de origen respiratorio o metabólico, estimulan del mismo modo la liberación de neurotransmisores por el cuerpo carotídeo. Se calcula que los cuerpos carotídeos son los responsables del 30% de la respuesta a la hipercapnia y a la acidosis. El resto de la respuesta corresponde a los quimiorreceptores centrales; sin embargo, es de destacar que la respuesta de los quimiorreceptores periféricos es más rápida. Esta rapidez de respuesta, al igual que la determinada por cambios en la PaO_2, permitirá la corrección continuada de fluctuaciones en los valores de $PaCO_2$ y PaO_2, como las pequeñas oscilaciones observadas a lo largo del ciclo respiratorio en reposo o, más acusadas, con el ejercicio.

Los estímulos recogidos por los cuerpos carotídeos actúan de forma sinérgica potenciando su respuesta; así, para un mismo nivel de hipoxemia, el incremento de la ventilación será superior cuanto mayor sea la hipercapnia o menor el pH arterial concomitantes, y dicho incremento será superior a la suma del producido por los dos estímulos por separado.

b) Quimiorreceptores centrales: la persistencia de la respuesta al incremento de la $PaCO_2$ en animales desnervados de sus quimiorreceptores periféricos demuestra la existencia de quimiorreceptores situados en el sistema nervioso central. Los receptores conocidos se localizan muy

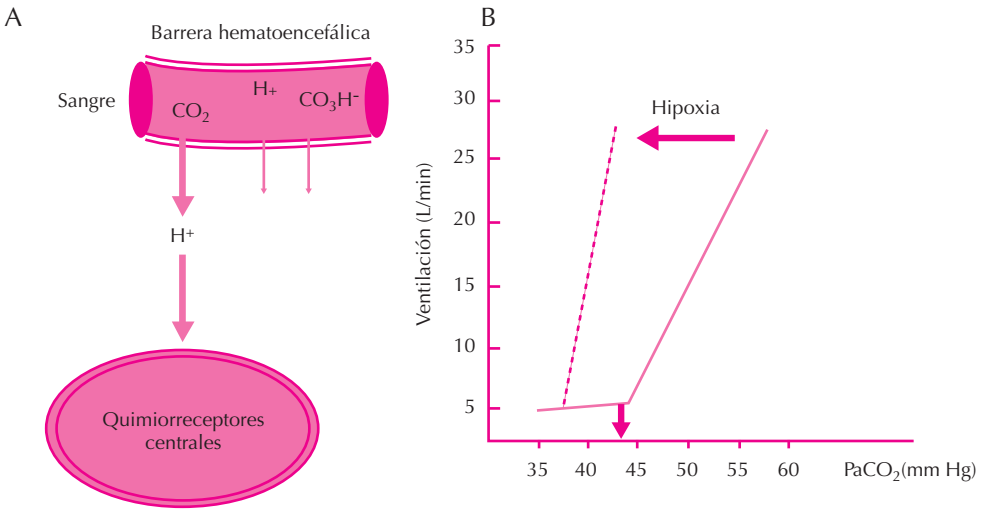


Figura 52.3. Funcionamiento de los quimiorreceptores centrales. *A)* El principal estímulo es el CO_2, que difunde fácilmente a través de la barrera hematoencefálica actuando sobre los quimiorreceptores al incrementar, por efecto de la anhidrasa carbónica, la concentración de H^+ en el líquido cefalorraquídeo y del líquido extracelular en contacto con ellos. En cambio, la barrera dificulta el paso de los hidrogeniones y de los iones bicarbonato. *B)* A partir de un determinado valor en la presión alveolar de CO_2 (flecha pequeña) se produce un rápido incremento lineal de la ventilación (línea continua). En presencia de hipoxia el valor umbral se alcanza con cantidades inferiores de CO_2 y la recta de incremento de la ventilación (línea de puntos) tiene mayor pendiente ($\Delta V/\Delta PACO_2$) (100 mm Hg ≡ 13.3 kPa).

próximos a la superficie ventral del bulbo raquídeo, a una profundidad de 0.2-0.5 mm. Se distinguen 3 zonas que se denominan: M o rostral, cercana a las salidas de los pares craneales VII a X, L o caudal, cercana a la salida del XII par craneal, y una zona S o intermedia situada entre las dos anteriores. Es posible que existan zonas quimiorreceptoras situadas a más profundidad en zonas irrigadas por vasos que penetran a través de la superficie ventral bulbar. La estimulación de las zonas M y L conduce al incremento de la ventilación, mientras que la zona intermedia no actuaría propiamente como un quimiorreceptor, sino que recibiría neuronas aferentes de las otras dos zonas y transmitiría la información hacia los centros respiratorios; también se ha sugerido que esta zona intermedia podría desempeñar un papel más general en la regulación de la ventilación.

Estos quimiorreceptores responden a los cambios químicos en la concentración de H^+ del líquido extracelular que los rodea, motivados a su vez en gran medida por cambios en la composición sanguínea y, especialmente, del líquido cefalorraquídeo (Fig. 52.3). Un aumento en la concentración de H^+, es decir, una disminución del pH o acidosis, conducirá a un incremento de la ventilación. La barrera hematoencefálica es más permeable al CO_2, que la atraviesa de forma instantánea, que a los hidrogeniones, que precisan minutos u horas para hacerlo; sin embargo, recordemos que el CO_2 y la concentración de H^+ están directamente relacionados mediante la acción de la anhidrasa carbónica que cataliza la reacción:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow CO_3H_2 \leftrightarrow CO_3H^- + H^+$$

Por lo tanto, un incremento del CO_2 sanguíneo conducirá, tras una rápida difusión a través de la membrana hematoencefálica favorecida en parte por la vasodilatación que acompaña a la hipercapnia, a un aumento de la concentración de H^+ en el líquido cefalorraquídeo y en el líquido extracelular en contacto con los quimiorreceptores, dando lugar a su estímulo y a un incremento de la ventilación. De forma inversa, una disminución del CO_2 sanguíneo conducirá a un descenso de la concentración de H^+ y de la ventilación. De hecho, este mecanismo es extraordinariamente sensible a los cambios en la $PaCO_2$, siendo responsable como ya se comentó del 70% de la respuesta ventilatoria a dichos cambios.

Considerando globalmente todo el sistema de sensores de la respiración vemos que los cambios agudos de la $PaCO_2$, incluso mínimos, son el factor más influyente en la regulación de la respiración y producen en el transcurso de segundos una respuesta en la ventilación directamente proporcional al cambio experimentado. En cambio, la retención crónica de CO_2, como ocurre en muchas enfermedades respiratorias avanzadas, tiene un efecto menor debido a que se ponen en marcha mecanismos de compensación del equilibrio ácido-base a nivel renal, que conducen a la retención de iones bicarbonato, CO_3H^-, que difundirán a través de la membrana hematoencefálica combinándose con los iones H^+, disminuyendo así su efecto estimulante sobre los quimiorreceptores. En esta situación de hipercapnia crónica, el principal estímulo de la respiración será la hipoxia; este hecho tiene gran importancia práctica, porque si a estos pacientes se les trata con una excesiva cantidad de oxígeno podemos abolir este estímulo y precipitar un empeoramiento de la ventilación, que dará lugar a niveles crecientes de $PaCO_2$.

Dada la dificultad que presentan los iones H^+ para atravesar la barrera hematoencefálica, los incrementos de

su concentración sanguínea no acompañados de incrementos de la $PaCO_2$ en situaciones de acidosis metabólica, por ejemplo en algunas enfermedades renales, comportarán una respuesta menor y más lenta por parte de los quimiorreceptores centrales que la determinada por el CO_2.

La respuesta a los cambios de PaO_2 y $PaCO_2$ vehiculada por los quimiorreceptores centrales y periféricos puede medirse en el laboratorio. La respuesta a la hipercapnia se determina midiendo el incremento en la ventilación que se produce al inducir un aumento de la $PaCO_2$ haciendo respirar al sujeto en un circuito cerrado, en el que se irá incrementando la concentración de CO_2 mientras se mantiene una concentración elevada de O_2 para evitar el estímulo hipóxico. Para determinar la respuesta a la hipoxia, menos utilizada en la práctica que la anterior, hacemos respirar una mezcla gaseosa pobre en O_2 mientras mantenemos en el sujeto una $PaCO_2$ estable manipulando la cantidad de CO_2 en el circuito. Existe una amplia variabilidad interindividual en ambas respuestas, y se ha demostrado un componente genético en las mismas, así como la tendencia a disminuir con la edad y en los deportistas.

c) Receptores pulmonares: son un conjunto de sensores que informan al sistema nervioso central del estado de los pulmones. Todos ellos se encuentran inervados por el nervio vago, mediante fibras mielínicas los receptores situados en las vías aéreas y no mielínicas los que se localizan en el parénquima pulmonar. Distinguimos:

1. *Receptores de estiramiento o de adaptación lenta*: se sitúan entre las fibras musculares lisas de las vías aéreas, especialmente en la tráquea y los bronquios de gran calibre. Su estimulación por la insuflación pulmonar condiciona el llamado reflejo de Hering-Breuer de insuflación, consistente en el cese de la inspiración, una prolongación del tiempo espiratorio y el descenso en la frecuencia respiratoria. Este reflejo, que en los animales condiciona cambios en la frecuencia respiratoria y en el volumen corriente, tiene un efecto menor en los seres humanos, en los que sólo se manifiesta ante incrementos del volumen corriente superiores a 3 litros, muy por encima de los valores basales, constituyendo así un mecanismo preventivo de la excesiva insuflación pulmonar. Este valor limitado, al igual que el del resto de receptores inervados por los nervios vagos, se pone de manifiesto en las personas sanas por el hecho de que el bloqueo anestésico de estos nervios no conduce a cambios de la ventilación en reposo. Sin embargo, se cree que estos receptores están implicados en la regulación de la ventilación en algunas enfermedades respiratorias: en los procesos que dificultan la insuflación pulmonar, como algunas malformaciones de la caja torácica, se prolongaría el tiempo inspiratorio permitiendo así alcanzar un mayor volumen corriente; por el contrario, en los procesos que dificultan la espiración, como la obstrucción bronquial que puede desarrollarse en los fumadores, la estimulación de estos receptores conduciría tanto a la prolongación del tiempo espiratorio como al aumento de la actividad de los músculos espiratorios, favoreciendo así una correcta eliminación del aire inspirado. Además de estos efectos, la estimulación de los receptores de adaptación lenta condiciona la relajación de las células musculares lisas traqueobronquiales, produciendo dilatación de las vías aéreas y taquicardia.

2. *Receptores de irritación o de adaptación rápida*: constituidos por terminaciones nerviosas libres y, como los anteriores, situados principalmente en las grandes vías aéreas, en su epitelio y submucosa. Son estimulados por una amplia variedad de irritantes químicos y mecánicos: humo de tabaco, partículas de polvo, histamina, amoníaco, etc., a los que se cree que responden mediante el reflejo de la tos, la broncoconstricción y la producción de moco. Durante la respiración tranquila no parecen desempeñar un papel en la regulación de la ventilación, aunque han sido implicados en la aparición ocasional de inspiraciones más profundas o suspiros que previenen la aparición de zonas de colapso alveolar en los pulmones. En cambio se cree que su estimulación por la inspiración rápida o la espiración forzada colabora en la adaptación de la ventilación en las enfermedades de las vías aéreas.

3. *Fibras C*: son un conjunto de fibras no mielínicas situadas en los bronquios, fibras C bronquiales, o en el parénquima pulmonar en íntimo contacto con los capilares en las paredes alveolares, fibras C pulmonares o receptores "J" o yuxtacapilares. Son estimuladas por sustancias presentes en la circulación pulmonar y por la hiperinflación pulmonar. Probablemente tienen un papel limitado en la regulación de la ventilación durante la respiración tranquila; sin embargo, parecen implicadas en la respuesta a situaciones patológicas, especialmente las relacionadas con el aumento de la presión en el espacio intersticial pulmonar, como ocurre en la insuficiencia ventricular izquierda, determinando una respiración rápida y superficial. También se ha constatado que pueden ocasionar broncoconstricción e incremento de la secreción de moco bronquial.

d) Mecanorreceptores musculares y de la pared torácica: están situados en el diafragma, los músculos intercostales y accesorios de la respiración y las articulaciones costovertebrales y costoesternales. Responden al cambio en longitud, tensión o movimiento de estas estructuras anatómicas. Los más conocidos son:

1. *Husos musculares*: responden a los cambios en la longitud del músculo y son responsables de la contracción muscular refleja al estiramiento. Son más abundantes en los músculos intercostales que en el diafragma.

2. *Órganos tendinosos de Golgi*: situados en el punto de inserción de las fibras musculares con su tendón. Detectan la fuerza de la contracción muscular ejercida por los músculos de la respiración.

3. *Propioceptores articulares*: captan los movimientos torácicos inducidos por la respiración.

La integración de la información captada por los mecanorreceptores es compleja y se realiza tanto a nivel del segmento correspondiente de la médula espinal como del regulador central de la respiración. Están implicados

en diversas funciones, como la coordinación de la contracción de los músculos respiratorios en reposo y en el ejercicio para evitar su sobrecarga, la profundidad y evolución temporal del ciclo inspiración-espiración o la aparición de disnea ante situaciones desfavorables para la función de los músculos respiratorios.

e) Otros receptores:

1. *Receptores de la vía aérea superior*: situados en la nariz, la faringe y la laringe, recogen impulsos químicos y mecánicos, e intervienen en diversas respuestas de la ventilación, entre otras el cese de la misma al sumergir la cara en agua fría ("reflejo de buceo"), la aparición de una inspiración corta y potente como respuesta al estímulo de los receptores nasales que favorece el arrastre de partículas hacia la faringe para ser deglutidas o expectoradas, la tos, el estornudo, el mantenimiento de la actividad de los músculos dilatadores de la vía aérea superior que evitan su cierre, el cambio de la respiración por vía nasal a la oronasal durante el ejercicio, o el cese de la respiración durante la deglución.

2. *Barorreceptores arteriales*: la estimulación de los barorreceptores arteriales aórticos y carotídeos por cambios en la presión arterial produce incrementos de la ventilación, si la presión arterial baja, o descensos de la misma, si la presión sube.

3. *Receptores del dolor y la temperatura*: la percepción de dolor o el incremento de la temperatura pueden determinar incrementos de la ventilación.

SISTEMA DE REGULACIÓN CENTRAL DE LA RESPIRACIÓN

Diversas estructuras del sistema nervioso central, formando grupos neuronales interconectados de forma compleja, están implicadas en la regulación de la respiración a través de la integración de la información transmitida desde los receptores ya comentados y de la génesis de una actividad rítmica que mantiene los movimientos respiratorios periódicos desde el nacimiento hasta la muerte. En el tronco del encéfalo distinguimos unas estructuras reguladoras de la respiración involuntaria, y otras corticales y subcorticales implicadas en su regulación voluntaria (Fig. 52.4).

a) Controladores del tronco del encéfalo: experimentos clásicos demostraron la persistencia de movimientos respiratorios rítmicos en el animal descerebrado tras realizar una sección por encima del tronco del encéfalo, en el que residirían los "centros respiratorios". Se dividen en:

1. *Centros bulbares*: situados de forma bilateral en la formación reticular bulbar, y compuestos por neuronas que presentan descargas fásicas durante la inspiración o la espiración. Se distinguen dos grupos implicados en la génesis de la ritmicidad respiratoria: el grupo respiratorio dorsal (GRD) y el grupo respiratorio ventral (GRV).

Su proximidad al tracto solitario, importante vía de conducción hacia el sistema nervioso central de, entre otros, los impulsos procedentes de los receptores de las vías aéreas, pulmones y quimiorreceptores arteriales a través de los pares craneales V, IX y X, confiere al GRD un papel relevante en la integración de esta información. Además, las neuronas del GRD muestran una actividad rítmica casi exclusivamente inspiratoria y sus descargas serían responsables, tras descender sus axones hasta las motoneuronas de los nervios frénicos e intercostales, de la contracción diafragmática e intercostal durante la inspiración.

El GRV contiene neuronas inspiratorias y espiratorias que se distribuyen junto al núcleo ambiguo hasta las proximidades de los límites bulboespinal y bulboprotuberencial. No recibe impulsos desde los receptores periféricos ni centrales, pero sí desde neuronas del GRD. Sus axones inervan los músculos respiratorios a través de la conexión en la médula espinal con las motoneuronas de los nervios frénicos, intercostales inspiratorios y espiratorios, y de la musculatura abdominal. Asimismo se proyectan a través de los pares craneales IX, X y XII hasta los músculos de la vía aérea superior.

A pesar de desconocerse el mecanismo exacto del origen celular de la ritmicidad respiratoria, se ha formulado la hipótesis de que ésta puede ser debida a la actividad de neuronas con actividad rítmica intrínseca a modo de marcapasos, o fruto de complejas relaciones de redes neuronales a nivel bulbar, o una combinación de ambos mecanismos. En los últimos años ha cobrado una especial relevancia una zona específica del GRV cercana al núcleo retrofacial conocida como complejo pre-Bötzinger, en la que experimentos realizados principalmente *in vitro* apuntan como la zona de génesis del ritmo respiratorio.

Aunque desde el punto de vista del flujo aéreo la respiración es un fenómeno con dos fases, inspiración y espiración, al considerar la actividad neuronal distinguimos tres fases, en las que estarían implicados diversos tipos de neuronas con diferentes tipos de descarga a lo largo del ciclo respiratorio: inspiración, postinspiración y espiración. El impulso nervioso transmitido a los músculos inspiratorios no es una descarga instantánea, sino que se inicia de forma débil y crece posteriormente en forma de "rampa" que termina de forma súbita por inhibición de las neuronas inspiratorias al llegar a un determinado valor umbral (fase de inspiración). Este final de la inspiración se sigue del inicio de la espiración, en el que tiene lugar otro brote de actividad de las neuronas inspiratorias (fase de postinspiración) que no determinan la prolongación de la inspiración, sino el enlentecimiento de la espiración durante su primera parte, determinando en gran medida la duración de la misma. Al finalizar la fase postinspiratoria tiene lugar la espiratoria, que se caracteriza por una menor actividad neuronal, en el caso de la respiración tranquila en que la espiración viene motivada por la relajación pasiva de la pared torácica, o el reclutamiento de neuronas espiratorias en situaciones de incremento de los requerimientos respiratorios como ocurre durante el ejercicio. Durante esta última fase las neuronas inspiratorias permanecen inhibidas por la acción de otras poblaciones neuronales; posteriormente, el cese de esta inhibición

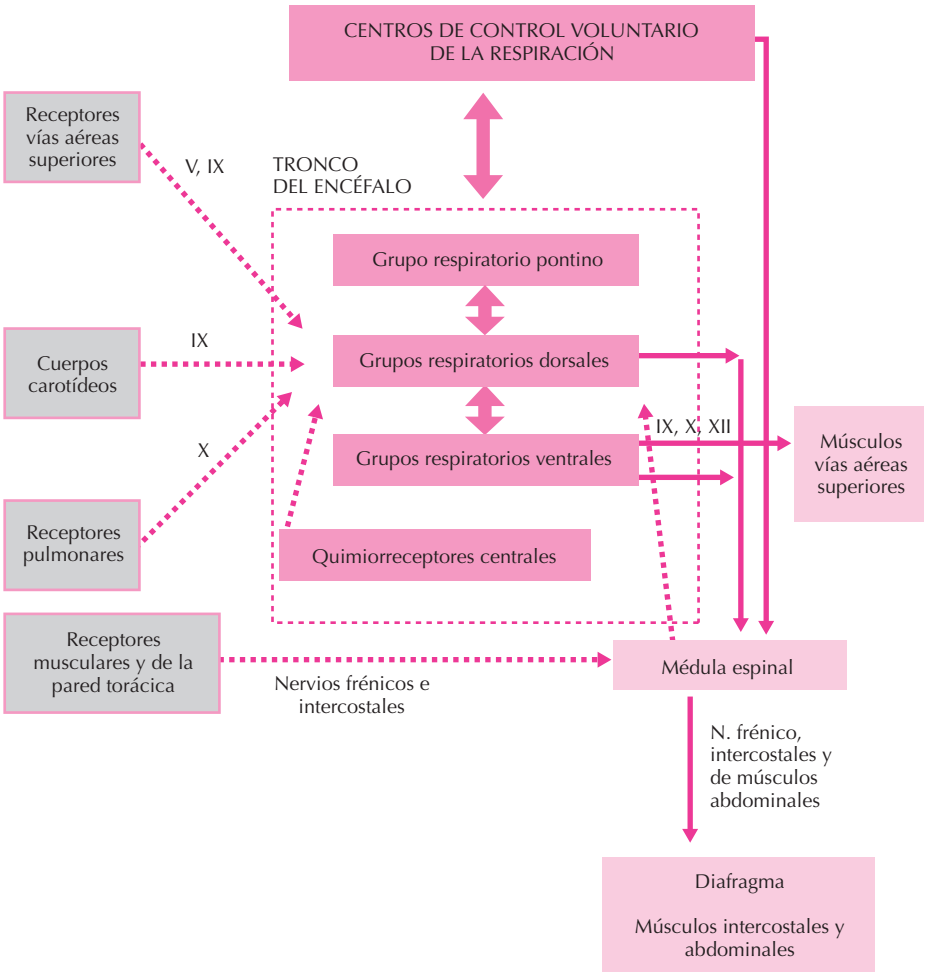


Figura 52.4. Esquema general de las principales vías aferentes (flechas discontinuas), interconexiones del sistema de regulación central (flechas dobles) y vías eferentes (flechas continuas) implicadas en la regulación de la ventilación. (V: n. trigémino, IX: n. glosofaríngeo, X: n. vago, XII: n. hipogloso).

determinará la puesta en marcha de una nueva inspiración, repitiéndose el ciclo una y otra vez. La descarga inspiratoria en "rampa" puede cambiar tanto en la velocidad de su incremento como en el punto de cese del mismo. Una descarga más rápida determinará un llenado pulmonar más rápido, y el cese temprano de la descarga tendrá el resultado de una inspiración más corta y un incremento de la frecuencia respiratoria.

2. *Centros de la protuberancia*: se agrupan frecuentemente bajo el nombre de Grupo Respiratorio Pontino.

a) Centro neumotáxico: está situado en la parte superior de la protuberancia. Se cree que es importante en el desarrollo temporal de la respiración, al influir en el cese de la fase inspiratoria y determinar así cambios en el volumen inspirado y en la frecuencia respiratoria. Actuaría así a modo de regulación fina de la actividad respiratoria generada en los centros bulbares. Se ha implicado este mecanismo en la respuesta a diversos estímulos transmitidos desde los receptores, como la hipercapnia, la hipoxia y la distensión pulmonar. A pesar de ello, en ausencia del centro neumotáxico persiste una actividad rítmica respiratoria cercana a la normalidad.

b) Centro apneústico: está situado en la porción inferior de la protuberancia. Se denomina así porque su inactivación conduce a una respiración apneústica, caracterizada por un marcado incremento del tiempo inspiratorio y una disminución de la fase espiratoria. Se ha sugerido que actuaría controlando en parte la actividad del centro neumotáxico.

b) Controladores corticales y subcorticales: hasta ahora hemos considerado la regulación involuntaria de la respiración; sin embargo, ésta es la única función vital que incorpora una regulación voluntaria. Este hecho nos permite incrementar la ventilación o interrumpir la misma dentro de ciertos límites, establecidos por los mecanismos de regulación del tronco del encéfalo. Asimismo múltiples actividades, como el habla, la risa, la defecación o el

vómito implican alteraciones del patrón respiratorio en reposo, que deberá coordinarse con otras respuestas motoras originadas también en estructuras supraprotuberenciales. Durante algunas de estas actividades la regulación voluntaria puede prevalecer por encima de los estímulos sobre el tronco del encéfalo de los impulsos de los receptores centrales y periféricos; así, durante el habla se ha constatado una menor respuesta al incremento de CO_2. Diferentes estados emocionales también influyen en la respiración, especialmente las emociones negativas, como la angustia o el miedo, que incrementan la frecuencia respiratoria.

Las estructuras implicadas en estas respuestas incluyen la corteza cerebral y otras zonas como el sistema límbico y el hipotálamo. Sus efectos vienen determinados por su acción sobre los centros de regulación automática del tronco del encéfalo o, sorteando éstos, directamente sobre las motoneuronas espinales que inervan los músculos respiratorios (Fig. 52.4).

Disnea

La respiración normalmente tiene lugar sin que tengamos conciencia de la misma; sin embargo, es conocido que también podemos ser conscientes de sus características y del esfuerzo que supone. La sensación de un esfuerzo excesivo para mantener la respiración, de forma que ésta deja de ser confortable, se conoce como disnea. Puede aparecer como respuesta a incrementos de la respiración en personas sanas, como ocurre durante el ejercicio, o constituir un síntoma revelador de la presencia de enfermedad respiratoria o cardíaca. En general, cualquier factor que tienda a incrementar el impulso respiratorio podrá determinar la aparición de disnea. Así, puede aparecer como secundaria a alteraciones de los gases sanguíneos, la hipoxia y la hipercapnia, o por estimulación de los mecanorreceptores de la vía aérea superior, los pulmones o la pared torácica. Además de estos estímulos, los centros de la regulación voluntaria de la respiración también reciben información de la actividad de los centros bulbares y protuberenciales, que contribuye también al hecho de tener conciencia de la respiración y a la aparición de disnea. Factores psicológicos también pueden influir sobre la aparición de disnea y su intensidad, y existe una elevada variabilidad interindividual en la respuesta frente a estímulos similares; así, sujetos estoicos pueden no notar disnea en situaciones en que lo hacen la mayoría de personas. También se han descrito pacientes asmáticos de especial gravedad porque los episodios de obstrucción bronquial, que caracterizan la enfermedad, no les desencadenan sensación de disnea, retrasando así su tratamiento.

La medición de la intensidad de la disnea resulta de gran interés práctico en el manejo de las enfermedades cardiorrespiratorias, y se han descrito diversos métodos. En la Figura 52.5 se describen dos sistemas ampliamente usados y que han probado una buena reproducibilidad.

Figura 52.5. Sistemas de cuantificación de la disnea. *A)* Escala analógica visual: se solicita al sujeto que cuantifique su sensación de dificultad respiratoria marcando un punto a lo largo de una línea, habitualmente de 10 cm, cuyos extremos corresponden a máxima y nula disnea. *B)* Escala de Borg modificada: se solicita que responda a la pregunta en una escala numerada.

REGULACIÓN DE LA VENTILACIÓN DURANTE EL SUEÑO

Los mecanismos de regulación de la ventilación considerados hasta ahora sufren notables cambios durante un tercio de nuestras vidas, mientras dormimos. Estos cambios son secundarios a diversos mecanismos que tienen lugar con la transición de la vigilia al sueño:

a) Descenso del estímulo a la ventilación relacionado con la vigilia: las neuronas respiratorias del sistema nervioso central y las motoneuronas respiratorias se encuentran estimuladas durante la vigilia por la formación reticular, por las estructuras implicadas en la regulación voluntaria de la respiración y por la acción de neuronas del tronco del encéfalo ricas en serotonina y norepinefrina. Estos estímulos disminuyen durante el sueño, por lo que éste tiene una acción depresora de la respiración; contrariamente, el despertar por cualquier causa determina un incremento de la ventilación.

b) Cambios en la respuesta a estímulos químicos y mecánicos: tanto la respuesta a la hipoxia como, especialmente, a la hipercapnia se encuentran reducidas durante el sueño, produciéndose cambios sostenidos en los valores de los gases sanguíneos que comportarían en estado de vigilia la puesta en marcha de mecanismos compensadores. Asimismo los cambios en los gases pueden ser acusados sin inducir el despertar: los sujetos normales pueden

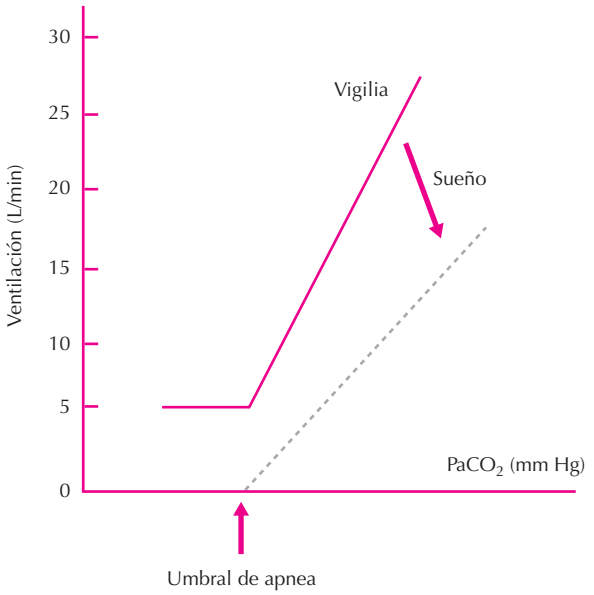


Figura 52.6. Durante la vigilia (línea continua), por debajo del valor umbral de CO_2 que determina el rápido incremento de la ventilación, ésta se mantiene insensible a los cambios de CO_2 y permanece estable bajo el estímulo vinculado a la vigilia. La pérdida de este estímulo durante el sueño y la disminución de la sensibilidad al CO_2 producen una disminución en la pendiente de la recta y la aparición de un valor de CO_2, el umbral de apnea, en el que se detiene la respiración.

seguir durmiendo con valores de PaO_2 < 55 mm Hg (7.32 kPa), que en la vigilia desencadenarían una sensación de disnea intensa. Por causas no establecidas el descenso de la respuesta a la hipoxia y a la hipercapnia parece ser más acusado en el hombre que en la mujer. El descenso en la respuesta de los centros respiratorios también incluye otros estímulos como los provenientes de los receptores de estiramiento e irritativos pulmonares, de los mecanorreceptores musculares y de la pared torácica o de receptores de la vía aérea superior. Esto explica, por ejemplo, que estímulos mecánicos o químicos en la laringe o en el árbol traqueobronquial que ocasionan tos durante la vigilia no la desencadenan durante el sueño.

El efecto combinado de la pérdida del estímulo ventilatorio relacionado con la vigilia y la menor sensibilidad al CO_2 determina cambios en la relación ventilación-CO_2 (Fig. 52.6). La aparición durante el sueño de un valor de CO_2 en el que cesa la actividad respiratoria (umbral de apnea) explica la relativa frecuencia de episodios conocidos como apneas centrales, en los que cesan los movimientos respiratorios hasta que el incremento de la $PaCO_2$ y la disminución de la PaO_2 subsiguientes reanudan nuevamente la respiración. Estas apneas centrales pueden ser muy frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca o en sujetos normales a grandes alturas (véase Capítulo 53).

c) Cambios en la actividad muscular: el paso de la vigilia al sueño se acompaña de un descenso del tono muscular. Este descenso se hace especialmente evidente durante el sueño REM (véase más adelante), alcanzando fases de atonía generalizada en las que únicamente se mantiene la actividad del diafragma y la musculatura ocular; el mantenimiento de la actividad diafragmática, sobre la que recaerá enteramente la actividad respiratoria en esta fase se debe a su escasez en husos musculares, estructuras implicadas en la inhibición de la actividad muscular. Por este motivo los pacientes con enfermedades que afectan al diafragma pueden presentar un descenso especialmente grave de la ventilación durante esta fase del sueño.

Otra consecuencia derivada del descenso de la actividad muscular es el incremento de la resistencia al flujo aéreo debido a la hipotonía relativa de los músculos dilatadores de la vía aérea superior, encargados de mantenerla abierta oponiéndose a la presión negativa creada en el interior de la misma en cada inspiración por la contracción del diafragma. En algunas personas, la actividad inspiratoria de estos músculos no consigue evitar el cierre de la vía aérea superior, que habitualmente tiene lugar en la orofaringe; si estos cierres, conocidos como apneas obstructivas, se repiten frecuentemente constituyen el llamado síndrome de apneas obstructivas del sueño, en el que pueden llegar a tener lugar cientos de cierres de la vía aérea superior cada noche, en ocasiones de más de un minuto de duración, con diversas consecuencias clínicas.

Las consecuencias más importantes de todos estos cambios en la regulación de la ventilación durante el sueño se detallan en la Tabla 52.2. Para su comprensión cabe

Tabla 52.2. Efectos del sueño sobre la respiración

	Sueño no REM	Sueño REM
Ventilación alveolar	↓ 1-2 litros/min (descenso del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria)	Variable (períodos de respiración irregular)
$PaCO_2$	↑ 2-8 mm Hg	Variable
PaO_2	↓ 4-8 mm Hg	Variable
Contracción diafragma	Sin cambios	Sin cambios
Contracción intercostales	↑	↓
Contracción músculos vías aéreas superiores	↓	↓↓
Respuesta a la hipercapnia	↓	↓↓
Respuesta a la hipoxemia	↓	↓↓
Respuesta a estímulos de receptores pulmonares y de músculos respiratorios	↓	↓↓

(100 mm Hg ≡ 13.3 kPa)

recordar que el sueño no es un estado homogéneo sino que en él se distinguen dos fases distintas, no-REM y REM, en función de la ausencia o presencia de movimientos oculares rápidos, respectivamente. En el adulto sano las fases no-REM y REM se van alternando cíclicamente aproximadamente cada 90-120 minutos con los períodos de sueño REM, que duran alrededor de 15 minutos.

REGULACIÓN DE LA VENTILACIÓN DURANTE EL EJERCICIO

Durante el ejercicio, el consumo de O_2 y la producción de CO_2 pueden incrementar hasta 20 veces sus valores basales. A pesar de ello el sistema de regulación de la respiración es capaz de aumentar enormemente la ventilación, de forma que mantiene unos valores de PaO_2, $PaCO_2$ y pH sanguíneos prácticamente normales. No se conocen con exactitud los mecanismos que conducen a este incremento de la ventilación, en el que se distinguen varias fases (Fig. 52.7):

– Fase 1: consiste en un aumento brusco e inmediato de la ventilación al inicio del ejercicio, o incluso puede tener lugar antes del mismo si el sujeto es capaz de predecirlo. Obviamente tiene lugar antes de que tenga lugar cualquier cambio detectable de los gases sanguíneos, por lo que difícilmente el sistema de quimiorreceptores jugará un papel en su aparición, como demuestra la persistencia de esta fase en sujetos a los que se han resecado los cuerpos carotídeos. Se cree que responde de forma independiente a estímulos provenientes de receptores musculotendinosos y articulares de los grupos musculares implicados en el ejercicio y a estímulos nerviosos centrales probablemente generados en el córtex motor y en el hipotálamo.

– Fase 2: comienza 15-30 segundos después de iniciado el ejercicio y consiste en un incremento más lento de la ventilación, que coincide con la aparición de alteraciones de los gases sanguíneos en la sangre venosa mixta resultantes de la mayor extracción de O_2 y producción de CO_2 por parte de los músculos.

– Fase 3: la ventilación alcanza un estado estacionario, habitualmente con una frecuencia y volumen corriente constantes; en este estado estacionario la ventilación se equilibra con los cambios metabólicos inducidos por el ejercicio, manteniéndose unos valores de PaO_2, $PaCO_2$ y pH similares a los valores en reposo.

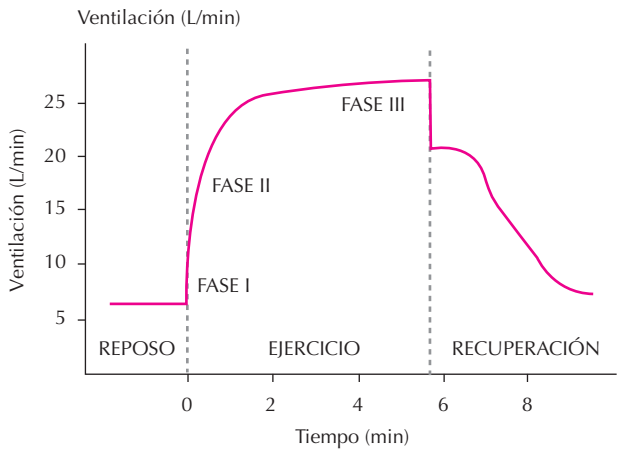


Figura 52.7. Fases de la ventilación durante el ejercicio moderado.

En la aparición de estas dos últimas fases intervienen estímulos aferentes provenientes de los músculos, las articulaciones y los cuerpos carotídeos. También han sido implicados en la respuesta ventilatoria otros estímulos, como la hiperpotasemia que tiene lugar durante el ejercicio, el incremento de la temperatura corporal y el aumento de las catecolaminas circulantes.

En casos de ejercicio suave o moderado estas fases se siguen al finalizar el mismo de un descenso brusco de la ventilación, aunque menor que el incremento experimentado durante la Fase 1, probablemente secundario al cese de los estímulos nerviosos centrales y de los grupos musculares implicados. A continuación tiene lugar una disminución progresiva hasta los niveles ventilatorios de reposo. En casos de ejercicio más intenso, la Fase 3 se sigue de una Fase 4 que se inicia al alcanzarse el umbral anaeróbico, en el que se incrementa progresivamente la cantidad de ácido láctico en la sangre arterial producto del metabolismo anaerobio. Este aumento del ácido láctico produce un incremento exponencial de la ventilación mediado por los quimiorreceptores periféricos, que conduce a un descenso de la $PaCO_2$. Frente a la desviación de 1-3 mm Hg (0.13-0.4 kPa) en la $PaCO_2$ durante la fase 3 respecto a los valores basales, en esta fase la hipocapnia puede alcanzar 10 mm Hg (1.33 kPa) por debajo de los mismos.

REGULACIÓN HORMONAL DE LA RESPIRACIÓN

Diversas sustancias hormonales influyen en la respiración a través de distintos mecanismos. Pueden actuar directamente sobre los receptores centrales o periféricos, o actuar de forma indirecta sobre la respiración alterando el metabolismo basal. También pueden determinar cambios en la colapsabilidad de la vía aérea superior durante el sueño. La progesterona y las hormonas tiroideas son las de efectos más conocidos sobre la respiración.

La progesterona tiene un efecto estimulante de la respiración, probablemente a través de un incremento de la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos al CO_2. Esto explica la hiperventilación y el descenso de la $PaCO_2$ observados en la mujer durante el embarazo así como cíclicamente durante la fase lútea del ciclo menstrual, situaciones en las que se produce un aumento en los niveles sanguíneos de esta hormona. También tiene un efecto estabilizador de la vía aérea superior, que ayuda a mantenerla abiertas durante el sueño.

El efecto de las hormonas tiroideas sobre la respiración se observa claramente en las enfermedades tiroideas que implican su producción excesiva o deficitaria. En los pacientes hipotiroideos se produce hipoventilación secundaria a una disminución del metabolismo basal, que se acompaña de descensos en las respuestas a la hipoxia y a la hipercapnia. La situación contraria, con hiperventilación secundaria al incremento del metabolismo y de las respuestas a las alteraciones de los gases sanguíneos, se observa en el hipertiroidismo.

MEDICAMENTOS Y REGULACIÓN DE LA RESPIRACIÓN

Varios grupos de medicamentos tienen efecto depresor selectivo de la ventilación. Los más importantes son los anestésicos inhalados, los opiáceos y las benzodiazepinas, que actúan a través de una disminución de las respuestas a la hipoxia y a la hipercapnia. En el caso de sobredosificación pueden condicionar una situación de extrema gravedad, con cese total de la ventilación y muerte del sujeto si no recibe atención inmediata mediante la administración de los antagonistas naloxona, en el caso de los opiáceos, o flumazenil en el de las benzodiazepinas. El alcohol tiene un efecto depresor de la respiración similar.

Contrariamente existen fármacos que incrementan la respiración, como el doxapram, que estimula inicialmente los cuerpos carotídeos y posteriormente los quimiorreceptores centrales, o la almitrina, que actúa exclusivamente estimulando los cuerpos carotídeos en los casos con hipoxia concomitante. Lamentablemente los medicamentos estimulantes son mucho menos potentes que los depresores y tienen un papel limitado en la práctica.

BIBLIOGRAFÍA

Altose MD, Kawakami Y. *Control of breathing in health and disease*. New York, Marcel Dekker, 1999.

American thoracic society. Dyspnea. Mechanisms, assessment and management: a consensus statement. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159:321-40.

Ganong WF. Regulation of respiration. En: *Review of medical physiology* 16th ed. Norwalk, Appleton & Lange, 1993; 611-619.

Guyton AC, Hall JE. Regulation of respiration. En: Guyton AC, Hall JE (eds.). *Texbook of medical physiology.* Philadelphia, W.B.Saunders, 1996; 525-535.

Krieger J. Respiratory physiology: Breathing in normal subjects. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.). *Principles and practice of sleep medicine* 3rd ed. Philadelphia, W.B.Saunders, 2000.

Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest* 2002; 122:2165-2182.

Von Euler C. Neural organization and rhythm generation. En: RG Crystal *et al* (eds.). *The Lung: Scientific foundations* 2ª ed. New York, Raven Press, 1997.

West JB. *Fisiología respiratoria*, 6ª ed. Madrid, Panamericana, 2002.

Capítulo 53

Fisiología de la respiración en ambientes especiales

Eduard Escrich Escriche, Montserrat Solanas García y Jordi Desola-Ala

- Fisiología de la respiración en la hipoxia hipobárica de la altitud
- Fisiología respiratoria en inmersión
- Bibliografía

FISIOLOGÍA DE LA RESPIRACIÓN EN LA HIPOXIA HIPOBÁRICA DE LA ALTITUD

Las poblaciones humanas se concentran en las zonas bajas del planeta. Sin embargo, unos 450 millones de personas viven en ambiente de montaña, de los cuales unos 25 millones lo hacen por encima de los 3000 metros de altitud. Los seres humanos que viven a mayor altitud, 5340, son los trabajadores de la mina de Aucanquilcha (5950 m), en Chile. Además, cada vez un número mayor de personas se exponen a la altitud por razones laborales, deportivas o turísticas, entre otras. En consecuencia, resulta de interés comprender los factores de la altitud y los mecanismos de adaptación y los trastornos que se pueden generar sobre el ser humano al exponerse a este medio.

Factores y fases de adaptación a la altitud

La atmósfera es la capa de gases (aire) que rodea el planeta. Dichos gases son atraídos por el planeta en virtud de la ley de gravitación universal. La presión atmosférica a una determinada altitud depende del peso de la columna de aire sobre dicho punto y la atmósfera se comprime bajo su peso. Por tanto, la presión atmosférica y la densidad del aire disminuyen con la altura (Fig. 53.1). No obstante, debido a las diferencias de temperatura y de turbulencia no se produce la sedimentación de las moléculas de gas de diferente peso molecular y la composición química de la atmósfera es prácticamente uniforme hasta una altitud de más de 20 000 m. En este sentido, el aire que respiramos es constante a cualquier altitud y está compuesto por 79.04% de nitrógeno, 20.94% de oxígeno y pequeñas cantidades de otros gases (vapor de agua, anhídrido carbónico, gases nobles, etc.). A pesar de ello, como al aumentar la altitud disminuye la presión atmosférica, cuando respiramos, la presión del aire en el interior de los pulmones y la presión parcial de oxígeno de este aire son menores y, por tanto, el oxígeno difunde en menor medida a la sangre y puede llegar en menor cantidad a los tejidos. Entre los diversos factores de la altitud que afectan al organismo (presiones de los gases, temperatura, radiación, humedad, viento, gravedad, etc.), la disminución de la presión parcial del oxígeno (hipoxia de la altitud) es uno de los principales.

Las consecuencias fisiológicas de la hipoxia de la altitud dependerán del tipo de exposición a la misma: aguda (despresurización en cabina de avión, fallo de un aparato respirador), de inicio rápido (subida en vehículo mecánico), lenta (montañismo) o crónica (residencia en altitud). Al principio de la exposición el organismo *se acomoda* poniendo en marcha mecanismos de compensación respiratorios (hiperventilación) y cardíacos (taquicardia), mientras que con el paso del tiempo se van desarrollando mecanismos fisiológicos de adaptación (policitemia, etc.) que llevan a la *aclimatación* del individuo a una determinada altitud. Todos estos mecanismos permiten aumentar la eficacia de captación y utilización del oxígeno en un medio en el que éste se halla reducido. El proceso de acomodación-aclimatación se repite nuevamente si el individuo asciende a una mayor altitud. Sin embargo, la permanencia por encima de los 5000-5500 m produce inevitablemente la *degradación* del organismo por pérdida de masa corporal magra y, en ocasiones, por la aparición de alteraciones mentales. Cuando se alcanza la aclimatación, se produce un nuevo equilibrio fisiológico, pero mientras tanto, sobre todo si se asciende rápido, las reacciones del organismo se desbordan y el equilibrio fisiológico se rompe momentáneamente, produciéndose el denominado "mal agudo de montaña" que si es extremo lleva a sus formas graves, los edemas pulmonar o cerebral de la altitud. En cualquier caso, la capacidad física está disminuida, aunque en grado variable dependiendo de la altitud, del estado de aclimatación y del propio individuo.

Mecanismos respiratorios

El metabolismo aeróbico depende del suministro de oxígeno a la mitocondria. Este suministro se produce en cuatro etapas: ventilación alveolar, difusión a la sangre, transporte unido a la hemoglobina y liberación a los tejidos. La participación del sistema respiratorio en la aclimatación a la altitud se efectúa modificando los mecanismos de cada una de estas etapas. El gradiente de presión para el oxígeno entre el aire inspirado y la sangre venosa mezclada en reposo es aproximadamente de 110 mm Hg (14.63 kPa) a nivel del mar, mientras que a 5500 m es de unos 50 mm Hg (6.65 kPa). En las mitocondrias la presión de oxígeno es aproximadamente de 10 mm Hg (1.33 kPa) a nivel del mar y se reduce a la mitad a 5500 m. Estas disminuciones de las presiones de oxígeno observadas en altitud son menores a las esperadas gracias a los mecanismos fisiológicos de adaptación y son todavía apropiadas para abastecer las reacciones enzimáticas oxidativas mitocondriales. Eso es cierto por lo menos hasta el punto máximo de la altitud terrestre (Everest, 8848 m) en el que a pesar de que la presión parcial del oxígeno del aire atmosférico es tan solo de 53.0 mm Hg (7.05 kPa), una buena parte de los que lo ascienden actualmente lo hacen sin ayuda de oxígeno suplementario (Fig. 53.1).

Respuesta ventilatoria a la hipoxia de la altitud

El incremento de la ventilación es el mecanismo fisiológico más inmediato de acomodación a la altitud. En reposo la hipoxia arterial provoca únicamente un pequeño estímulo de la respiración. No obstante, durante el ejercicio físico aumenta mucho más, llegándose a medir volúmenes minuto respiratorios de 200 L/min durante el ejercicio máximo a grandes altitudes. Esta respuesta ventilatoria se produce por el mecanismo reflejo clásico de los quimiorreceptores periféricos (Capítulo 52). A partir de alturas de aproximadamente 1500 m, la disminución de la PO_2 arterial ya estimula dichos quimiorreceptores, que responden enviando información al centro respiratorio para aumentar la frecuencia respiratoria. El aumento de la

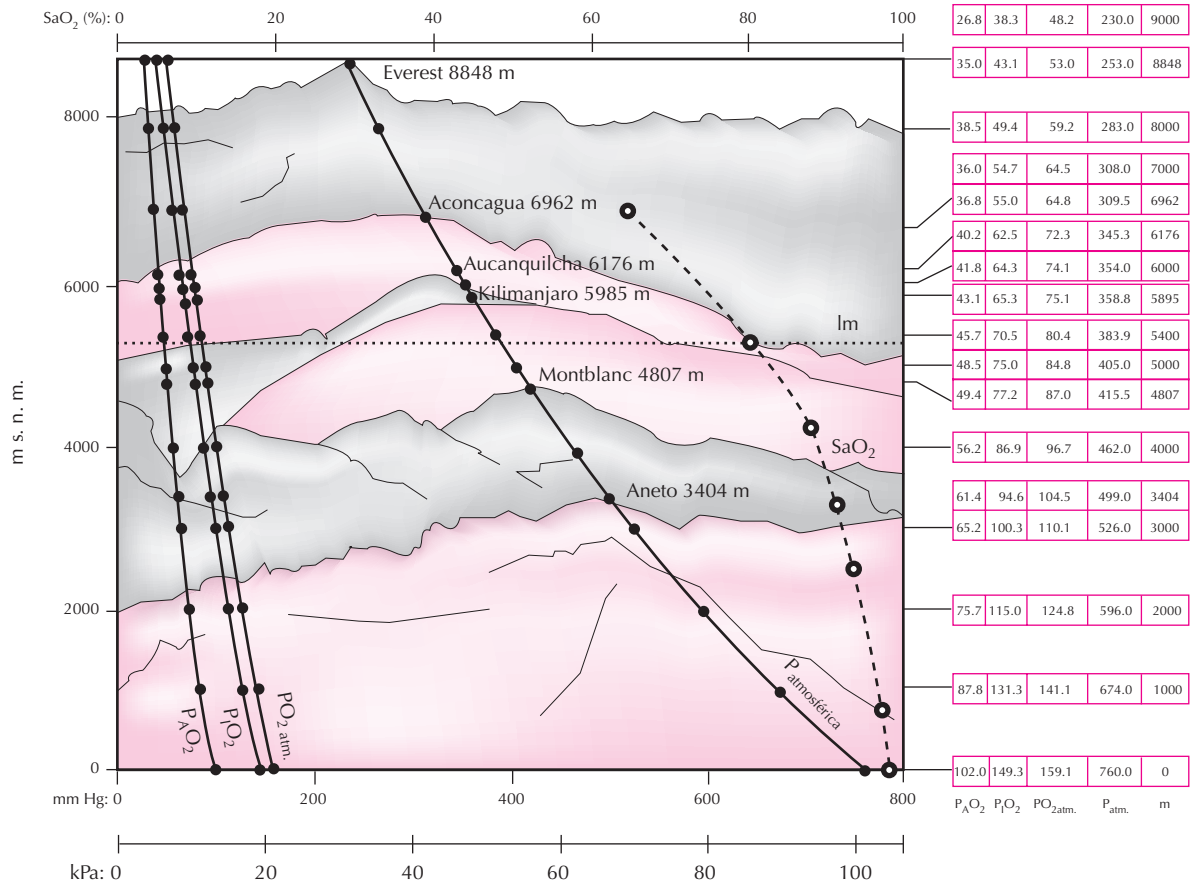


Figura 53.1. En las gráficas en línea continua se indican los cambios de la presión atmosférica ($P_{atmosférica}$) (atmósfera estándar) y de la presión parcial de oxígeno del aire atmosférico ($PO_{2\ atm}$) en función de la altura sobre el nivel del mar. También se muestra una estimación de los cambios de las presiones parciales de oxígeno del aire inspirado traqueal (humedecido) (P_IO_2) y del aire alveolar (P_AO_2) que se producirían al ir ascendiendo de forma progresiva en altitud. Asimismo, en la gráfica de línea discontinua se indican las saturaciones arteriales de oxígeno (SaO_2) medidas en una expedición al Aconcagua. En la tabla, se muestran los valores concretos de las presiones descritas para determinadas altitudes paradigmáticas.

Presiones en mm Hg (100 mm Hg ≡ 13.3 kPa). m s.n.m.: altura en metros sobre el nivel del mar; lm: límite máximo estimado de residencia del hombre en altitud. (Figura cedida por el Dr. Escrich.)

ventilación que se consigue elimina el CO_2 a través de la respiración. Esta pérdida de CO_2 por los pulmones acaba siendo más importante que su producción por los tejidos y, en consecuencia, disminuyen la PCO_2 alveolar y arterial y la concentración de hidrogeniones induciendo, por tanto, alcalosis respiratoria. Todo ello conlleva la disminución del estímulo respiratorio procedente de los quimiorreceptores centrales que tiende a compensar el debido a la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores periféricos (cuerpos carotídeos fundamentalmente). Más tarde aparecen mecanismos compensatorios (véase más adelante), se reduce o se normaliza la alcalosis, se estabiliza la ventilación y se restablece el estímulo respiratorio.

La alcalosis respiratoria y la disminución del CO_2 en la sangre aumentan la capacidad de la hemoglobina para unirse al oxígeno al desplazar la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda (véase Capítulo 50). Este fenómeno tiene una gran relevancia en la acomodación a la hipoxia de la altitud puesto que produce una mayor eficacia en la captación de oxígeno a nivel del capilar pulmonar.

En definitiva, la presión parcial de oxígeno en el alvéolo dependerá de la altitud a la que se esté y de la cantidad de CO_2 que exista en sangre. A su vez, para una presión atmosférica dada, las presiones de estos gases en el aire alveolar estarán determinadas por la magnitud de la ventilación pulmonar y por el grado de actividad física.

Además, en altitud, los cambios en los gases arteriales tienen repercusión sobre la circulación cerebral. La hipoxemia induce vasodilatación cerebral, mientras que la disminución de la PCO_2 produce el efecto contrario. No obstante, el efecto de la vasodilatación por la hipoxemia predomina sobre el de la vasoconstricción por la hipocapnia, de manera que el balance sobre el tono vasomotor es favorable a la vasodilatación. De todas formas, el incremento del flujo cerebral que se genera es transi-

torio. Se produce durante aproximadamente los 3 primeros días en altitud seguido de un retorno progresivo a los valores iniciales.

Por otra parte, si la altitud no es exagerada (inferior a 4500 m) durante los días siguientes a la llegada a tales cotas la respuesta ventilatoria se estabiliza progresivamente. Al cabo de un tiempo, que distintos autores consideran de días o semanas, el volumen minuto total se mantiene en un nivel de 2.5 L/min, superior por término medio al que existe a nivel del mar. Esta situación es debida a que el riñón compensa la alcalosis respiratoria reduciendo progresivamente la concentración de iones bicarbonato en sangre. Esta compensación también se produce en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y los tejidos encefálicos. En tal caso, disminuye el pH de los líquidos que rodean las neuronas quimiosensibles del centro respiratorio y aumenta su actividad estimuladora de la respiración. Sin embargo, dado que el consumo de oxígeno en proporción al trabajo realizado es siempre el mismo a cualquier altitud, se comprende que los esfuerzos en altitud, sobre todo si ésta es extrema, comporten un gran aumento de la ventilación.

Difusión del oxígeno entre el alvéolo y el capilar pulmonares

En relación a la capacidad de difusión del oxígeno en condiciones de hipoxia, la situación es controvertida. Algunos autores indican que no cambia o que aumenta ligeramente después de la llegada a las grandes alturas, mientras que otros describen una disminución de la misma. De todas formas, la difusión del oxígeno a través de la membrana respiratoria es más lenta en la altitud porque la diferencia de presiones parciales de este gas entre el aire alveolar y la sangre venosa es menor que a nivel del mar (60-64 mm Hg a nivel mar; 12-14 mm Hg en el Everest). Por el contrario, la diferencia entre las PO_2 alveolares y arteriales pulmonares que se dan en altitud, parecen ser más similares entre sí que a nivel del mar, debido probablemente a la menor desproporción existente entre la ventilación y la perfusión. Esta menor desproporción sería debida al aumento de la vasoconstricción pulmonar que se da en la adaptación a la hipoxia de la altitud, que dirige la sangre hacia los alvéolos bien ventilados. Sin embargo, en el ejercicio extremo realizado en condiciones de hipoxia, el pulmón presenta limitaciones en el intercambio de gases respiratorios que se traducen en un aumento de la diferencia alveoloarterial de oxígeno. La causa más probable es que las mencionadas alteraciones sean debidas a cambios en la circulación pulmonar y, especialmente, al desarrollo de edema intersticial pulmonar sin manifestación clínica, que dificultaría la difusión del oxígeno. Después de la aclimatación a la altura, el intercambio de gases mejora debido esencialmente a la disminución del gasto cardíaco para una misma carga de trabajo, lo cual representa un aumento del tiempo de tránsito del hematíe en el capilar pulmonar y, en consecuencia, mayor posibilidad de oxigenación.

Transporte sanguíneo e intercambio periférico de gases respiratorios

El equilibrio ácido-base, algunos metabolitos como el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) y la temperatura son factores que influyen sobre el transporte en sangre del oxígeno (véanse Capítulos 18 y 50) y tienen un importante papel en la adaptación a la altitud.

En condiciones normales, el pH de la sangre tiende a ser constante (7.4), manteniéndose una proporción adecuada entre el CO_2 y los iones bicarbonato. Sin embargo, ya se ha comentado que en altitud la hiperventilación genera alcalosis respiratoria, que desplaza a la izquierda la curva de disociación de la hemoglobina, y que ésta puede ser compensada mediante eliminación renal de iones bicarbonato. Además, como con la aclimatación también aumenta la hemoglobina debido a la eritropoyesis inducida por la hipoxia, se incrementa la capacidad amortiguadora de la sangre, mientras que la de los tejidos disminuye por los desplazamientos compensatorios de electrolitos entre el espacio intra e extracelular. A nivel del mar y en la montaña de altitud media la alcalosis respiratoria es rápidamente compensada por los riñones. Sin embargo, en la alta montaña la compensación renal es más lenta y puede no ser completa, pudiéndose dar un cierto grado de alcalosis respiratoria; por ejemplo a 4500 m el pH es 7.47. Además, por encima de los 6500 m la hipoxia dificulta notablemente la excreción de iones bicarbonato por los riñones de manera que los individuos que sobrepasan esta cota se encuentran habitualmente en alcalosis respiratoria no compensada que puede ser sorprendentemente alta. Así, en el Everest (8848 m) se ha determinado que el pH es de 7.75 (7.58 en la "Operación Everest III" realizada en cámara hipobárica). Tal como se verá más adelante, esta importante alcalosis respiratoria parece ser beneficiosa para adaptarse a la altitud.

Con el tiempo, otra importante adaptación que tiene lugar en altitud es el desplazamiento a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina, que se traduce en una disminución de su afinidad por el oxígeno, favoreciendo la liberación de este oxígeno a los tejidos. Esta adaptación se atribuye al aumento de la concentración de 2,3-DPG intraeritrocitario durante la estancia en altitud. Tal compuesto puede aumentar desde 5.5 mmol/L a nivel del mar hasta 7.2 mmol/L en la cima del Everest. Este aumento unido al incremento de hemoglobina, que también se produce con la aclimatación, constituye una situación muy favorable para suministrar oxígeno al tejido activo en ejercicio. Contribuye a este mismo efecto el aumento de temperatura corporal de 1-2 °C que se puede producir si el individuo está realizando ejercicio.

Por tanto, en la altitud, la alcalosis aumenta la afinidad de la hemoglobina desplazando la curva a la izquierda, mientras que los aumentos de 2,3-DPG y de la temperatura disminuyen esta afinidad y desplazan a la derecha la curva de disociación de la hemoglobina. ¿Qué significado pueden tener estos mecanismos contrarios? En los primeros momentos de exposición a la hipoxia de la

altitud, la alcalosis y la hipocapnia generada por la hiperventilación son beneficiosos porque aumentan la capacidad de fijación del oxígeno por la hemoglobina. Después de varios días, la alcalosis se compensa por los mecanismos renales pero ya se han ido produciendo otros mecanismos de la aclimatación, como el aumento de los glóbulos rojos y del 2,3-DPG, entre otros. Por tanto, en ese momento, existe una correcta fijación del oxígeno por la policitemia y una mejor cesión a los tejidos por el efecto del 2,3-DPG. En la altitud extrema, en el individuo aclimatado después de varias semanas en medio hipóxico, la incapacidad renal para eliminar los iones bicarbonato genera alcalosis respiratoria no compensada, que aumenta aún más con la gran hiperventilación propia del ejercicio realizado en estos medios. En consecuencia, mejora la captación del oxígeno en el pulmón, en estos ambientes de muy baja presión atmosférica, sin comprometer su transporte y su cesión a los tejidos puesto que al llegar a esas alturas los montañeros ya han desarrollado los otros mecanismos de la aclimatación. Se supone que estos factores son los que han hecho posible que el hombre haya subido hasta el punto más alto de la Tierra sin necesidad de usar oxígeno suplementario.

En definitiva, la saturación arterial de oxígeno que tendrá una persona dependerá de la altitud a la que se encuentre y del resultado global de la interacción de todos los factores comentados anteriormente. En la Figura 53.1 se muestran las saturaciones arteriales de oxígeno obtenidas en una expedición al Aconcagua (6962 m).

Respecto al contenido de oxígeno de la sangre arterial, el aumento de la hemoglobina debido a la policitemia producida en altitud supone que el contenido de oxígeno por litro de sangre puede ser similar en altitud, en una persona aclimatada, que a nivel del mar. No obstante, a partir de cierta altitud la cantidad de oxígeno en sangre es significativamente menor que a nivel del mar. En estas circunstancias, la extracción de oxígeno por los tejidos supone que la PO_2 de la sangre venosa es todavía menor a la habitual.

Respiración durante el sueño en altitud

La somnolencia, el insomnio y los despertares nocturnos son trastornos que se dan muy frecuentemente cuando una persona sobrepasa los 3500 m de altitud. Al dormir a esas altitudes, hay un cambio en la arquitectura del sueño, con un incremento del sueño ligero y una disminución del sueño profundo con reducción de las ondas lentas y de la fase REM (véase el sueño normal en los Capítulo 9 y 52). Aparece un tipo de respiración periódica, tipo Cheyne-Stokes, con alternancia de fases de hiperventilación con otras de disminución (hipopnea) o supresión (apnea) de la respiración. Las apneas centrales (ausencia de flujo oronasal y de movimientos torácicos y abdominales) son las que caracterizan la respiración durante el sueño en altitud. La frecuencia e intensidad de esta respiración periódica varían según los individuos, oscilando entre 2 y 90% del tiempo total del sueño según los diversos autores. Aparece especialmente en estadio II y en fase REM y la duración de las pausas respiratorias puede ser de más de 20 segundos. Este tipo de respiración es muy frecuente en los individuos que se desplazan a la altitud, siendo menos común en los habitantes de estas zonas. Tal situación puede despertar bruscamente al individuo con sensación de que se está ahogando, y provoca importantes desaturaciones de la hemoglobina y, por tanto, del suministro de oxígeno a los tejidos. En definitiva, en alta cota, la disminución de oxígeno en la sangre es más importante durante el sueño.

Otros mecanismos de adaptación a la altitud

Cardiocirculatorios

En la exposición aguda a la hipoxia se produce un aumento de la actividad simpática, con elevación de la frecuencia y el gasto cardíacos que mejora la perfusión pulmonar y tisular y, por tanto, la fijación del oxígeno en los pulmones y su cesión a los tejidos. Dichas elevaciones se producen ya en reposo y son considerablemente mayores en situación de ejercicio. Sin embargo, durante las estancias prolongadas en altitud tales parámetros van disminuyendo lentamente hasta valores algo superiores a los de la normoxia. Además, la permanencia en altitud tiene un efecto betabloqueante sobre el corazón (desensibilización y disminución de receptores betaadrenérgicos) de manera que, en estas situaciones de hipoxia crónica, la realización de ejercicio máximo produce una disminución de la frecuencia cardíaca. Tal mecanismo podría constituir un sistema de autoprotección del corazón para no aumentar sus necesidades metabólicas más allá del aporte de oxígeno que recibe.

El volumen de eyección sistólico varía poco en altitud. Ya sea en reposo o en ejercicio, este parámetro aumenta ligeramente o permanece estable en el caso de exposición aguda a la hipoxia, y disminuye si esta exposición es prolongada. Dicha disminución es debida simplemente a un descenso del retorno venoso y no a problemas de contractibilidad. Todos estos mecanismos indicarían, por tanto, que el corazón normal no parece sufrir en altitud, incluso si ésta es extrema.

La presión arterial en reposo no se modifica por la exposición a la altitud. Ello podría ser debido a la disminución de las resistencias periféricas totales que comporta el incremento en la capilarización que se da con la aclimatación. Al igual que a nivel del mar, el ejercicio aumenta la presión sistólica y mantiene o disminuye la presión diastólica (véase Capítulo 84). La prevalencia de la hipertensión arterial es menor en las poblaciones que viven en altitud que en las de las tierras bajas.

Por el contrario, en altitud se produce un importante aumento de la presión arterial pulmonar como consecuencia de la vasoconstricción pulmonar. Esta vasoconstricción, que está mediada fundamentalmente por la endotelina 1 que secreta el endotelio vascular en respuesta

a la hipoxia, permite dirigir el flujo sanguíneo hacia las zonas bien ventiladas del pulmón. Lo sorprendente de este fenómeno es que depende del oxígeno que hay en los alvéolos y no del que hay en la sangre arterial.

Por otra parte, ya ha sido comentado que en la exposición aguda a la altitud se produce un incremento transitorio del flujo sanguíneo cerebral y se considera que esta podría ser una de las causas del mal agudo de montaña. En altitud, hay también una vasodilatación coronaria mediada por la adenosina.

Hematológicos

Al inicio de la estancia en altitud se produce una hemoconcentración debida a la movilización de reservas y depósitos sanguíneos de glóbulos rojos antiguos que vuelven a la sangre desde los tejidos donde iban a ser fagocitados. Contribuyen a este fenómeno la liberación a sangre de reticulocitos que se estaban formando en la médula ósea y la disminución del volumen plasmático por la deshidratación que se da típicamente en estos medios. Por tanto, durante los primeros días en altitud hay un aumento relativo de eritrocitos y de hemoglobina.

Poco tiempo después, en respuesta a la hipoxia, los riñones secretan la hormona eritropoyetina que estimula la médula ósea incrementando la producción de glóbulos rojos y hemoglobina. Como consecuencia de estos aumentos, disminuyen el hierro en sangre y los depósitos de ferritina. Curiosamente, los niveles plasmáticos de eritropoyetina disminuyen muy pronto, incluso si el individuo continúa en altitud. A los pocos días sólo son ligeramente superiores a los previos a la ascensión. En definitiva, después de una estancia prolongada en altitud el hematocrito puede pasar de un 40-55% a un valor medio de 60% y la hemoglobina de 15 g/dL hasta más de 20 g/dL. En 1986, cuando Fernando Garrido batió el record de permanencia en altitud después de permanecer 62 días en la cima del Aconcagua a 6962 m, su hematocrito al regreso fue del 74%. Los grandes aumentos de glóbulos rojos producen problemas hemodinámicos al incrementar la viscosidad sanguínea y pueden generar accidentes isquémicos o tromboembólicos.

Endocrinos y metabólicos

La exposición a las grandes altitudes tiene efectos significativos sobre varios sistemas endocrinos, con algunas consecuencias clínicas. La estancia en altitud constituye una situación de estrés fisiológico y de demanda energética aumentada, especialmente si se realiza ejercicio físico. Por tanto, los sistemas de adaptación fisiológica al estrés están activados. ACTH y cortisol están aumentados y permanecen así hasta un tiempo después del retorno a nivel del mar. También hay un incremento de la actividad nerviosa simpática en general y de la liberación de catecolaminas de la médula adrenal en particular. La noradrenalina permanece elevada durante semanas, aunque la adrenalina regresa pronto a la normalidad. La hipoxia disminuye la secreción de aldosterona, pero el ejercicio activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona con la consiguiente retención de sodio y agua. Estos incrementos parecen ser más importantes en los individuos que posteriormente desarrollan el mal agudo de montaña. Durante los primeros días de exposición a la altitud la función tiroidea también está activada, pero aproximadamente a partir de la tercera semana la tirotropina (TSH) y las hormonas tiroideas retornan a la normalidad.

Como consecuencia del aumento de hormonas hiperglucemiantes, como la adrenalina, el cortisol y la hormona del crecimiento, en el ejercicio hipóxico aumentan la gluconeogénesis y el lactato y se movilizan las grasas, en comparación con el realizado en condiciones normóxicas. La capacidad aeróbica máxima disminuye progresivamente con la altitud. Sin embargo, con el paso del tiempo la célula se aclimata aumentando el número de mitocondrias y la concentración de enzimas necesarios para el desarrollo de las reacciones metabólicas productoras de energía aeróbica.

Otros

En hipoxia crónica aumenta la capilarización de los tejidos, especialmente la de los tejidos activos como el músculo. En consecuencia, se reduce la distancia de difusión del oxígeno entre la sangre y los tejidos. También aumenta el contenido de mioglobina en el músculo esquelético y, por tanto, la disponibilidad de oxígeno.

Trastornos de la adaptación a la altitud

El mal agudo de montaña es una enfermedad benigna que aparece en muchos individuos como resultado del ascenso relativamente rápido a una altitud para la que no están aclimatados. Los síntomas más característicos son dolor de cabeza, náuseas y vómitos, anorexia, agotamiento y trastornos del sueño. Suele desaparecer con la aclimatación, pero existen dos formas malignas de mal de montaña que amenazan la vida y requieren tratamiento urgente, los edemas cerebral y pulmonar no cardiogénico de la altitud. Además, aunque poco frecuente, en las grandes altitudes pueden presentarse el mal de montaña subagudo o cardiopatía de la gran altitud y el mal de montaña crónico o enfermedad de Monge. El primero consiste en una insuficiencia ventricular derecha debida a la hipertensión arterial pulmonar por vasoconstricción en respuesta a la hipoxia, y el segundo en policitemia muy elevada (hematocrito hasta 83%), cianosis, etc. Finalmente, el aumento de viscosidad sanguínea facilita los fenómenos tromboembólicos en la altitud.

FISIOLOGÍA RESPIRATORIA EN INMERSIÓN

La adaptación del hombre a la inmersión depende de las condiciones ambientales del medio acuático, que se

caracteriza por cambios importantes de densidad, presión, temperatura y contenido de oxígeno. Los tres primeros factores son resueltos de modo satisfactorio, merced al entrenamiento y la utilización de métodos tecnológicos adecuados. Los pulmones no son capaces de asimilar el oxígeno disuelto en el agua. Los mamíferos se encuentran en situación de anaerobiosis relativa cuando realizan una inmersión, lo que obliga a adoptar diversos mecanismos de adaptación a la hipoxia, cuya misión fundamental es preservar los parénquimas nobles. Esto se consigue principalmente mediante cuatro mecanismos:

1. *bradicardia de inmersión*, al hacer más lenta la circulación de la sangre y permitir un mejor aprovechamiento del oxígeno, disminuyendo al mismo tiempo su consumo,
2. *vasoconstricción periférica*, en beneficio del área esplácnica,
3. *utilización de la mioglobina,* cuya proporción es relativamente baja en el hombre, pero que en los mamíferos marinos es capaz de alojar hasta el 50% del oxígeno,
4. *aumento del volumen pulmonar*, que condiciona en gran medida el tiempo de apnea, al permitir un intercambio gaseoso aceptable durante varios minutos.

En el hombre, estos mecanismos son poco eficaces, por lo que la actividad subacuática puede realizarse en tres modalidades, condicionadas a la función respiratoria.

Buceo en apnea

Al retener voluntariamente la respiración, la presión arterial de oxígeno desciende de forma progresiva; la presión parcial de dióxido de carbono se incrementa en proporción inversa; la conjunción de ambas circunstancias, en especial la segunda, proporciona al cabo de algunos segundos o minutos la necesidad imperiosa de respirar.

La hiperventilación prolonga algunos segundos el tiempo de apnea, pero no a expensas de aumentar la asimilación de oxígeno en la sangre, sino de disminuir la presión parcial de dióxido de carbono.

Si en tales circunstancias un buceador desciende, el incremento de presión ambiental mantiene en principio un valor aceptable de presión arterial de oxígeno. La presión parcial de dióxido de carbono también se eleva, pero como partía de un valor reducido por la hiperventilación, tarda en alcanzar una elevación suficiente para estimular los quimiorreceptores. Cuando esto se consigue, la presión arterial de oxígeno es muy baja y la proporción oxígeno/dióxido de carbono puede llegar incluso a invertirse. Durante la emersión disminuye la presión ambiental y el desequilibrio es todavía mayor, pudiendo llegar a una situación de hipoxemia extrema que dé lugar a un síncope.

Buceo con tubo respirador

Un buceador puede nadar sumergido a unos pocos centímetros respirando a través de un tubo que comunique sus vías respiratorias con la superficie. Este sistema permite una respiración bastante fisiológica, pero la longitud del tubo respirador supone un aumento de la *resistencia externa periférica de las vías respiratorias*, en especial si es delgado, y constituye una prolongación del espacio muerto anatómico.

Si el individuo adopta la posición vertical mientras respira con tubo, o incluso si permanece con el agua hasta el cuello, se añade además una leve, pero significativa, diferencia de presiones. La cavidad torácica se encuentra en ese caso a unos 40 cm como mínimo por debajo del nivel de la superficie, soportando una presión más alta que la cabeza y a través de un tubo respirador introduce aire a presión atmosférica en unos pulmones oprimidos por una presión exterior más elevada.

Buceo con escafandra

La utilización de una fuente de aire comprimido autónoma o semiautónoma- acoplada a un regulador automático de presión, suministra al buceador un caudal de aire respirable con una presión de valor equivalente al de la presión hidrostática. El buceador inspira mediante una pieza bucal acoplada al tubo de suministro y espira por la misma boquilla merced a un mecanismo valvular. El buceador deportivo siempre respira por la boca y debe realizar una leve succión inspiratoria y una espiración relativamente fuerte para vencer el mecanismo de expulsión. Diferentes dispositivos comerciales permiten una dinámica ventilatoria suave, pero *la espiración nunca es pasiva*. El regulador automático de presión, conectado a la fuente de aire comprimido, modifica también la dinámica ventilatoria en función del *balance respiratorio hidrostático*. Al cambiar de posición vertical a supina o prona, el regulador puede estar por encima o por debajo de los pulmones, con lo cual éstos reciben aire en ligera hipo o hiperpresión. Como consecuencia de todo lo anterior, el trabajo respiratorio es mayor e introduce algunas variaciones en los parámetros pulmonares. La capacidad vital y el volumen pulmonar total disminuyen entre un 3 y un 9%. El volumen espiratorio de reserva puede quedar reducido al 60%.

El aumento de la presión del aire incrementa su densidad y empeora a su vez la llamada *disnea de inmersión*. En el buceo a gran profundidad la hiperdensidad puede ser tan importante que imposibilite por sí misma la actividad física. A profundidades mayores es preciso reemplazar el nitrógeno por otro gas inerte menos denso, generalmente helio, o incluso hidrógeno. La moderna tecnología de buceo permite permanecer bajo el agua durante períodos de tiempo prolongados y alcanzar profundidades importantes. Se han rebasado en la actualidad los 530 m, utilizando la técnica del *buceo a saturación*, cuya complejidad fisiológica supera con mucho la de los vuelos espaciales.

Existen unos dispositivos de buceo que permiten respirar oxígeno puro en circuito cerrado. Su ventaja es la simplicidad del equipo, la mayor autonomía al ser reciclado el gas espirado, y la eliminación de burbujas espirato-

rias al exterior. Sus limitaciones son los efectos tóxicos del oxígeno, que pueden aparecer cuando se supera la presión parcial de 1328 mm Hg (176.62 kPa), lo que ocurre alrededor de los 7 m de profundidad.

Según el principio fundamental de la presión hidrostática, la presión de una columna de agua aumenta 101 kPa (1 atmósfera) cada 10 m de profundidad. La atmósfera ejerce además una presión sobre la superficie de la Tierra similar al peso de una columna de mercurio de 760 mm, y es equivalente a un kilogramo por cada centímetro cuadrado de superficie. La *presión absoluta* o real que el buceador soporta es por consiguiente la suma de la correspondiente a la profundidad de su inmersión (*presión relativa*), incrementada con el valor de la presión atmosférica a nivel de la superficie del líquido. A 20 m la presión absoluta es de 3 ata; a 30 m, de 4 ata, y así sucesivamente (**ata** = atmósfera absoluta).

Para disminuir a la mitad el valor de la presión atmosférica sería necesario ascender hasta unos 5500 m de altitud, pero para duplicar la presión ambiental, basta con descender a 10 m de profundidad en el agua, donde la presión es de 2 ata. Estos cambios son proporcionalmente más importantes cuanto más cerca se está de la superficie. Según la ley de Boyle-Mariotte, el volumen que ocupa un gas y la presión a que está sometido son inversamente proporcionales. En la práctica, todos los espacios gaseosos contenidos en compartimientos o recipientes compresibles disminuyen de volumen al aumentar la presión ambiental (Fig. 53.2). Un compartimiento rígido podrá contener aire sin modificar su volumen interior, en la medida en que sus paredes resistan la compresión exterior. Una débil caja hermética se aplastaría al cabo de pocos metros. Un **batiscafo** o un moderno **submarino**, dotados de gruesas paredes, permiten mantener a presión atmosférica el aire contenido en su interior, con lo cual los *submarinistas* no

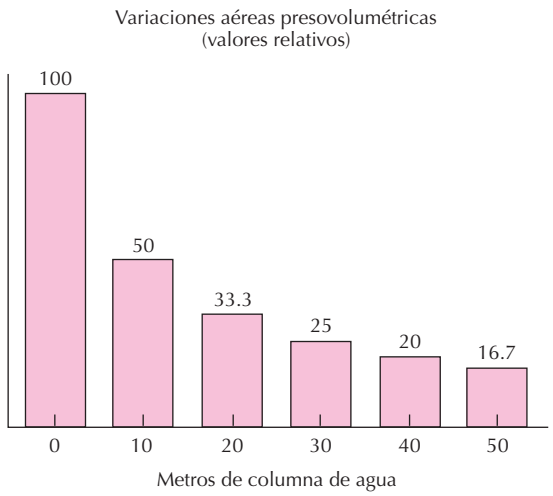


Figura 53.2. Variaciones de tamaño (expresadas en % del nivel del mar) que experimenta un volumen aéreo determinado al aumentar la presión ambiental durante una inmersión.

experimentan ninguno de los efectos de la presión exterior. Pero los compartimientos dotados de paredes elásticas, como las vísceras huecas del cuerpo humano, disminuyen su volumen en proporción a la profundidad de la inmersión. El escafandrista, sin embargo, respira aire a la misma presión ambiental, con lo que mantiene sus pulmones con un volumen constante. Durante el ascenso, al disminuir la presión, las cavidades aéreas tienden a recuperar el volumen inicial. El aire contenido en los pulmones experimenta el mismo proceso y tiende asimismo a la expansión, por lo que el buceador debe exhalar el sobrante por las vías respiratorias. Un volumen aéreo de 5 L, por ejemplo, situado a 20 m de profundidad (3 ata), se convertiría en 15 L al llegar a la superficie. Un buceador con esa capacidad pulmonar aproximada deberá expulsar durante el ascenso los 10 L restantes (Tabla 53.1). Una emersión lenta y acompasada permite la exhalación paulatina de todo el sobrante de aire, que se realiza sin ninguna dificultad.

Si la subida es demasiado rápida o precipitada el buzo puede retener un exceso de aire dentro de los pulmones. En situaciones de emergencia el pánico empeora la evacuación aérea y a veces cierra definitivamente la glotis. Obstáculos parciales como tapones mucosos o cuerpos extraños pueden dificultar el drenaje aéreo, incluso en buceadores expertos. En estos casos, el aire mantiene dentro de los pulmones una presión superior a la ambiental, y busca salida a favor de gradiente forzando la apertura de *shunts* (cortocircuitos) y espacios virtuales, produciendo en algunos casos rupturas alveolares, lobares, o pulmonares, e incluso introduciéndose en el torrente sanguíneo (*síndrome de hiperpresión intratorácica o de sobrepresión pulmonar*).

El aumento progresivo de la presión parcial del oxígeno es bien tolerado hasta alcanzar el valor tóxico ya mencionado. El mismo valor de presión parcial (1330 mm Hg –176.89 kPa-) se alcanza respirando aire comprimido alrededor de los 90 m de profundidad. El nitrógeno, en cambio, al carecer de significación funcional, no se metaboliza ni se combina, sino que permanece como *gas inerte* disuelto en la sangre y en los tejidos. Es cinco veces más soluble en los tejidos grasos que en los más acuosos. Al aumentar la presión ambiental se incrementa la cantidad de nitrógeno disuelto en la sangre, pero la lenta perfusión de las grasas retrasa su difusión. Es preciso que el aumento de presión sea muy prolongado para llegar nuevamente al estado de *saturación*, en que la presión del gas disuelto en el tejido sea igual a la presión parcial del gas circulante en la sangre. Finalizada la inmersión, el escafandrista debe retornar lentamente a la superficie para adaptar sus pulmones al cambio de volumen aéreo; pero debe, además, dar tiempo a sus tejidos para que eliminen el exceso de nitrógeno que han ido acumulando durante su estancia en el fondo. La *desaturación* del gas inerte es tan lenta como lo ha sido la saturación. Los tejidos soportan bien un cierto exceso de gas disuelto, pero si se sobrepasa el *punto crítico de sobresaturación*, la diferencia de presiones entre la sangre y los tejidos puede precipitar la liberación desordenada y brusca del gas en forma de burbujas, dando lugar a la *enfermedad por descompresión*.

Tabla 53.1. Variaciones aéreas volumétricas ocasionadas por los cambios de presión ambiental

En la primera columna aparecen valores de presión expresados en metros de columna de agua y en atmósferas absolutas. En la segunda y tercera se indican –en la parte superior– la variación presovolumétrica relativa de una cavidad aérea cerrada de 5000 mL al descender a 50 m; en la parte inferior el volumen se ha equilibrado al respirar con escafandra autónoma a presión ambiente, y la variación presovolumétrica relativa corresponde a un ascenso en apnea o a glotis cerrada. En la cuarta se ha calculado la variación absoluta de volumen partiendo del momento en que se inició el cambio de nivel de profundidad o de presión en apnea (**ata** = atmósferas absolutas).

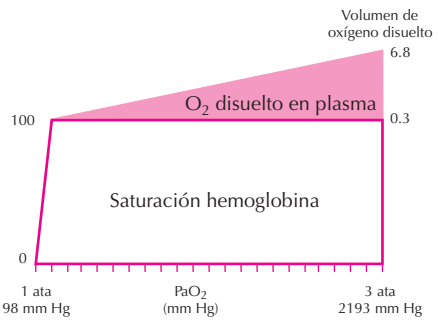
Metros	ATA	Volumen	%	Modificación del volumen (mL)						Diferencia
0	1	1	100.0	5000				IMPLOSIÓN		–
10	2	1/2	50.0	2500	5000			(Descenso)		–2500
20	3	1/3	33.33	1667	2500	5000				–3333
30	4	1/4	25.00	1250	1667	2500	5000			–3750
40	5	1/5	20.00	1000	1250	1167	3333	5000		–4000
50	6	1/6	16.67	833	1000	1250	2500	3750	5000	–4167
50	6	× 1	100.00	5000				EXPLOSIÓN		–
40	5	× 1.2	120.00	6000	5000			(Ascenso)		+1000
30	4	× 1.5	150.00	7500	6250	5000				+2500
20	3	× 2	200.00	10 000	8333	6667	5000			+5000
10	2	× 3	300.00	15 000	12 500	10 000	7500	5000		+10 000
0	1	× 6	600.00	30 000	25 000	20 000	15 000	10 000	5000	+25 000

El buceador evita estos problemas emergiendo lentamente, y consultando las tablas de descompresión que le indican cuánto tiempo debe permanecer inmóvil, a 3, 6 ó 9 m, antes de subir a la superficie. Si se respetan debidamente las normas de seguridad, la formación de burbujas será mínima, y su repercusión sistémica inapreciable, con lo que la inmersión finalizará sin consecuencias, y de hecho los accidentes disbáricos en el buceo deportivo son muy poco frecuentes.

Existe la posibilidad de modificar la concentración del gas inerte utilizando una mezcla sintética hiperoxigenada. El llamado ***Nitrox*** permite inmersiones más profundas y prolongadas retardando (no eliminando) el riesgo de *disbarismo*, pero acentúa en cambio la posibilidad de sufrir efectos tóxicos del oxígeno. Existen en la actualidad unos descompresímetros digitales, de reducido tamaño, que calculan las descompresiones a partir de un modelo matemático, pero son a su vez un arma de doble filo, al no tomar en consideración las variables personales de cada buceador ni los posibles incidentes ocurridos durante la inmersión.

Fisiología respiratoria en hiperoxia

En las casas o hábitats subacuáticos, en las cámaras de recompresión que se utilizan en la técnica del buceo profesional, y en las *cámaras hiperbáricas hospitalarias* se mantiene un valor elevado de presión varias veces superior a la atmosférica. Sus ocupantes respiran la mezcla suministrada en isopresión, experimentan los efectos presométricos descritos anteriormente y asimismo están expuestos al riesgo de accidentes disbáricos. La cámara hiperbárica suele presurizarse con aire comprimido, pero si se administra oxígeno puro en circuito semiabierto, el individuo que lo respira experimenta un aumento de su presión parcial que puede alcanzar un valor máximo de 2194 mm Hg (291.8 kPa). A partir de los 140 mm Hg (18.62 kPa) se alcanza la saturación de la hemoglobina y el sobrante de oxígeno permanece disuelto en la sangre (Fig. 53.3). La *oxigenoterapia hiperbárica* aumenta hasta 23 veces la cantidad de oxígeno libre, no unido a la hemoglobina, que accede a los tejidos de una forma fácil, por capilaridad; se



Medio respiratorio	PaO_2 (mm Hg)	O_2 Plasmático (%)
Aire 1 ATA	98	0.3
Oxígeno 1 ATA	673	2.0
Oxígeno 2 ATA	1433	3.8
Oxígeno 3 ATA	2193	6.8

Figura 53.3. Transporte de oxígeno en hiperbaria. Variaciones de saturación hemoglobínica, presión arterial de oxígeno, y contenido plasmático de oxígeno libre, a presión atmosférica y en situación de hiperbaria progresiva. (Fuente: CRIS-UTH, Barcelona.)

intercambia por difusión simple a favor de gradiente; y permite en algunos casos un aporte de oxígeno satisfactorio a tejidos hipóxicos a causa de enfermedades isquémicas o metabólicas.

BIBLIOGRAFÍA

Åstrand PO, Rodahl K. Factores que afectan al desempeño físico. En: Åstrand PO, Rodahl K. *Fisiología del trabajo físico*. Buenos Aires, Panamericana, 1992; 522-551.

Bennett PB, Elliot DH. *The Physiology and Medicine of Diving* 5ª ed. Londres, Saunders, 2003.

Botella de Maglia J. *Mal de altura. Prevención y tratamiento*. Madrid, Desnivel, 2002.

Desola Ala J. Accidentes de buceo (1). Enfermedad descompresiva. *Med Clin* 1990; 95(4):147-156.

Desola Ala J. Accidentes de buceo (2). Barotrauma respiratorio: Síndrome de Sobrepresión Pulmonar. *Med Clin* 1990; 95(5):183-90.

Desola Ala J. *Fisiología y Fisiopatología del Buceo*. Barcelona, Ed. Marín, 1989.

Edmonds C *et al*. *Diving and Subaquatic Medicine* 4ª ed. Londres, Arnold, 2002.

Fructus X, Sciarli R. *La plongée. Santé, securité*. Editions Maritimes et d'Outre Mer, 1980.

Hackett PH, roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001; 345:107-114.

Hultgren H. *High altitude medicine*. Stanford, Hultgren Publications, 1997.

McArdle WD *et al*. Ambiente y ejercicio. En: McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fundamentos de fisiología del ejercicio*. Madrid, McGraw-Hill Interamericana, 2004; 446-480.

Miles S, Mackay DE. *Underwater Medicine*. Londres, AdlarColes Limited, 1977.

Richalet JP, Herry JP. *Médicine de l'alpinisme et des sports de montagne* 3ª ed. Paris, Masson, 2003.

Richalet JP *et al*. Operation Everest III (COMEX'97). Effects of prolonged and progressive hypoxia on humans during a simulated ascent to 8,848 M in a hypobaric chamber. *Adv Exp Med Biol* 1999; 474:297-317.

Viscor G *et al*. Health & Height. Proceedings of the 5th world congress on mountain medicine and high altitude physiology. Barcelona, Universitat de Barcelona, 2003.

Weil JV. Sleep at high altitude. High Alt Med 2004; 5:180-189.

West JB. *High life*. New Cork, American Physiological Society, 1998.

West JB. Recent advances in human physiology at extreme altitude. *Adv Exp Med Biol* 1999; 474:287-296.

Wickramasinghe H, Anholm JD. Sleep and breathing at high altitude. *Sleep Breath* 1999; 3:89-102.

Capítulo 54

Fisiología aplicada de la respiración

Ferran Morell i Brotad y Xavier Muñoz i Gall

- Estudios de función pulmonar
- Aspectos fisiológicos de la ventilación mecánica
- Aspectos fisiológicos de anomalías pulmonares específicas
- Bibliografía

ESTUDIOS DE FUNCIÓN PULMONAR

La función principal del aparato respiratorio es el intercambio de gases. Para que esta función tenga lugar es indispensable el correcto funcionamiento de toda una serie de estructuras estudiadas en capítulos anteriores y que comprenden desde el centro respiratorio hasta la concentración de hemoglobina pasando por el alvéolo pulmonar. En el laboratorio de función pulmonar se puede estudiar el funcionamiento de todas estas estructuras, siendo las técnicas que aportan mayor información, y a las que se va a dedicar este capítulo, la espirometría, el estudio de los volúmenes pulmonares, el test de transferencia del CO y la gasometría arterial.

Espirometría

La espirometría es una técnica que, por medio de un espirómetro, analiza los distintos volúmenes de aire que el pulmón es capaz de movilizar. La Figura 54.1 muestra esquemáticamente un espirómetro convencional, formado por una campana introducida en un recipiente cilíndrico y sellada con agua. Los cambios de volumen en la campana producidos cuando se respira a través de un tubo conectado a la misma se trasladan a un registrador gráfico o a un microordenador. El resultado son curvas volumen/tiempo en las que se pueden evaluar los volúmenes y capacidades detallados en la Figura 54.2. El volumen de aire inspirado o espirado en cada respiración es el volumen corriente o volumen tidal (V_T). El volumen máximo de gas que puede ser inspirado a partir de V_T es el volumen de reserva inspiratorio (VRI) y el volumen máximo de gas que pude ser

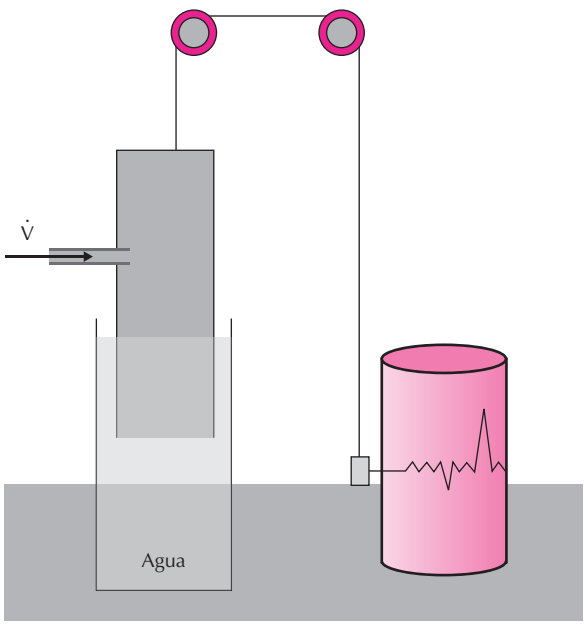


Figura 54.1. Esquema del espirómetro de agua convencional.

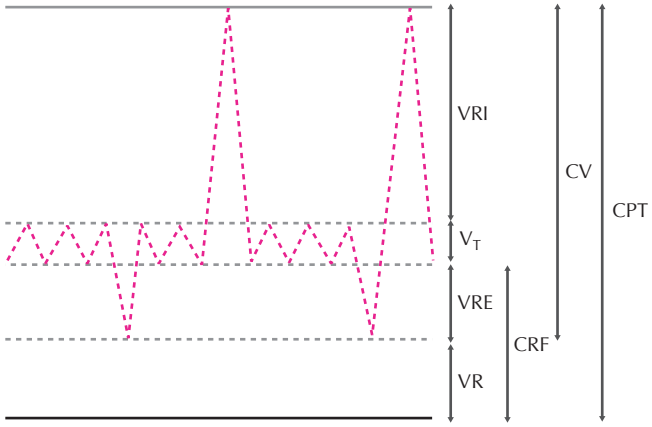


Figura 54.2. Volúmenes y capacidades obtenidas mediante una espirometría simple. El VR, CPT y CRF se obtienen mediante técnicas de estudio de volúmenes pulmonares (véase texto).

espirado a partir del V_T es el volumen de reserva espiratorio (VRE). El volumen máximo de gas capaz de ser movilizado por los pulmones es la capacidad vital (CV) y corresponde a la suma del V_T, VRI y VRE. El volumen de gas que queda en el pulmón después de una espiración máxima es el volumen residual (VR). La suma del VR y el VRE nos da la capacidad residual funcional (CRF), que es el volumen pulmonar al final de una espiración durante la respiración en reposo, y la suma del VR con la CV constituye la capacidad pulmonar total (CPT o TLC en siglas anglosajonas), que es la máxima cantidad de gas que nuestros pulmones pueden albergar. El VR no se puede medir con un espirómetro y para su cálculo se precisan técnicas pletismográficas o de dilución de gases.

La espirometría forzada consiste en solicitar al sujeto que, tras una inspiración máxima, expulse todo el aire en el menor tiempo posible. Esta técnica proporciona información de mayor relevancia clínica ya que permite establecer una posible alteración ventilatoria y tipificarla. Además de los anteriores parámetros se puede obtener la capacidad vital forzada (CVF o FVC en siglas anglosajonas), que en condiciones normales es igual a la CV, el volumen máximo de aire espirado en el primer segundo de la espiración (FEV1), el flujo espiratorio máximo entre el 25 y el 75% de la FVC y el cociente entre el FEV1 y la CVF (FEV1%), que en condiciones normales oscila entre el 70 y el 80%. La combinación de la CVF, el FEV1 y el FEV1%, tal como se muestra en la Figura 54.3, permite detectar en muchos casos si existe una alteración ventilatoria obstructiva, restrictiva o mixta.

El espirómetro convencional está siendo progresivamente sustituido por equipos capaces de medir flujos (neumotacógrafo) que permiten realizar curvas flujo/volumen. El neumotacógrafo (Fig. 54.4), tras convertir un flujo turbulento en laminar, mide la diferencia de presión entre la parte anterior y posterior de una resistencia conocida, siendo esta diferencia proporcional al flujo. La señal de flujo

	CVF	FEV1	FEV1%
Obstructivo	N o ↓	↓	↓
Restrictivo	↓	↓	N(70-80%)
Mixto	↓	↓	↓

N = normal

Figura 54.3. Características espirométricas de los distintos trastornos ventilatorios.

es integrada electrónicamente en volumen y, por medio de un cronómetro interno, relacionada con el tiempo. De esta forma, el neumotacógrafo pude producir instantáneamente una curva flujo/volumen, flujo/tiempo o volumen/tiempo. Las curvas flujo/volumen, además de proporcionar los mismos parámetros que la espirometría forzada, facilitan los mesoflujos puntuales máximos a nivel del 25 (MEF25%), 50 (MEF50%) y 75% (MEF75%) de la CVF. La morfología de la curva (Fig. 54.5) también puede orientar sobre el tipo de trastorno ventilatorio que padece un paciente.

Estudio de los volúmenes pulmonares

El estudio de los volúmenes pulmonares hace referencia al cálculo del VR de la CRF y de la CPT, parámetros que no pueden ser calculados mediante la espirometría. Dicho cálculo puede realizarse mediante métodos radiológicos, prácticamente en desuso en la actualidad, u obteniendo directamente la CRF por medio de técnicas de dilución de gases o técnicas pletismográficas.

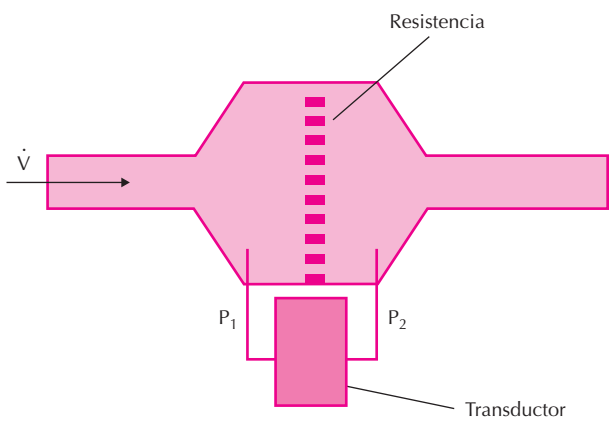


Figura 54.4. Esquema de un neumotacógrafo.

1. Técnicas de dilución de gases

a) Circuito cerrado de helio

Esta técnica utiliza un espirómetro de volumen conocido (V_1) que contiene una concentración de helio también conocida ($[He]_1$). El paciente se conecta al espirómetro y respira en un circuito cerrado en el que se absorbe el CO_2 producido y se añade O_2 para compensar el consumido por el paciente. El paciente respira en este sistema hasta que se llega a un equilibrio en la concentración de helio. Por tratarse de un gas no difusible, la concentración final de helio ($[He]_2$) disminuye de forma directamente proporcional al aumento de volumen total del sistema ($V_2 = V_1 + CRF$), resultado de añadir la CRF del paciente al V_1. Como la cantidad de helio permanece constante debe cumplirse que $V_1 \times [He]_1 = V_2 \times [He]_2$, de aquí se deduce que $CRF = V_1 \times ([He]_1 - [He]_2) / [He]_2$. El V_1 es conocido, la concentración inicial de helio también, y la final se conoce gracias a un analizador de helio conectado al sistema.

b) Lavado de nitrógeno en circuito abierto

En esta técnica el paciente respira en un circuito abierto con un aporte de O_2 al 100% durante la inspiración. El gas espirado es recogido en un espirómetro o en una bolsa de gases. El cálculo se realiza asumiendo que la cantidad de nitrógeno que existe en el pulmón del paciente al inicio de la prueba es la misma que se recoge al finalizarla. Calculando el volumen de gas exhalado (V_1) y la concentración final de N_2 se puede conocer la CRF ($CRF = V_1 \times [N_2]/0.8$)

2. Técnicas pletismográficas

Existen dos tipos de pletismógrafos, los de presión constante/volumen variable y los de presión variable/volumen constante. Los más usados son los de presión variable, en los que se calcula la CRF mediante la ley de Boyle ($P \times V = P \times V$). En estos equipos se introduce al paciente en una cabina, se cierra herméticamente y se solicita al paciente conectado a un neumotacógrafo que respire de forma superficial. Cuando el paciente está a nivel de CRF se cierra el paso del aire con lo que, sin generación de flujo, se producirá un cambio en la presión (P) y el volumen alveolar (ΔV). Si se mantiene una temperatura constante debe cumplirse que $P \times CRF = (P + \Delta P)(CRF + \Delta V)$. El ΔP se calcula mediante un transductor a nivel de la boca (ΔPb) y el ΔV es equiparable al cambio de presión observado en la cabina pletismográfica y se mide con un transductor conectado a la misma (ΔPc). Mediante el uso de un osciloscopio se pueden obtener gráficas $\Delta Pb/\Delta Pc$ en las que la CRF corresponde a la pendiente de la recta (Fig. 54.6).

Test de transferencia del CO

Uno de los procesos fundamentales para que el intercambio de gases a nivel pulmonar tenga lugar de forma correcta es la difusión de los mismos a través de la mem-

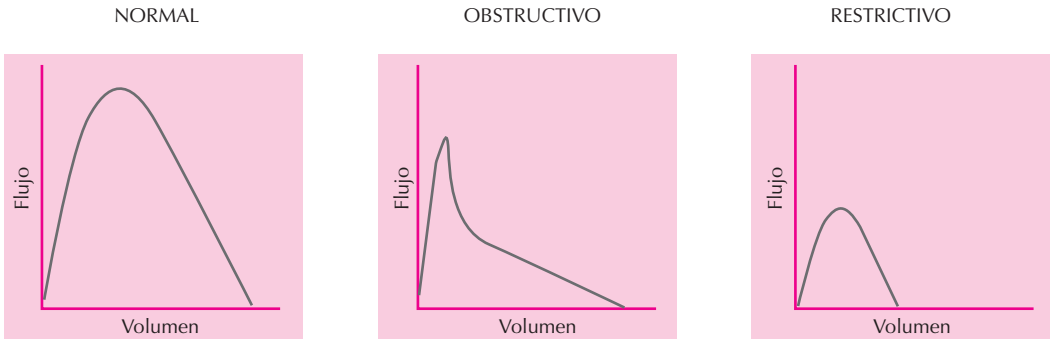


Figura 54.5. Curva flujo/volumen. Comparación de los modelos obstructivos y restrictivos con el normal.

brana alveolocapilar. La difusión de gases a través de tejidos cumple la ley de Fick, que determina que el paso de un gas a través de una membrana de tejido es directamente proporcional a la superficie del tejido y a la diferencia de presión parcial del gas entre los dos lados de la membrana, e inversamente proporcional al espesor de la misma. Además, la celeridad del traslado es proporcional a una constante de difusión que depende de las propiedades de la membrana y de cada gas en particular. Dicha constante es proporcional a la solubilidad del gas e inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular. Esto significa que, por ejemplo, el CO_2 difunde con una rapidez 20 veces mayor que el O_2 porque su solubilidad es mucho mayor, mientras que su peso molecular es similar.

Aunque existen varios métodos de medida de la capacidad de difusión, el más usado en la actualidad es el test de transferencia del CO mediante respiración única o $TLco_{sb}$. Para el cálculo de la $TLco_{sb}$ se usa una mezcla de gases que contiene un 8% de He, un 0.3% de CO, un 21% de O_2 y el resto de N_2. El He es un gas no difusible que se utiliza para conseguir que la mezcla gaseosa sea homogénea y para el cálculo del volumen alveolar. La finalidad de usar CO para analizar la capacidad de difusión se debe a su gran liposolubilidad (por tanto fácilmente difusible) y a su alta afinidad por la hemoglobina, lo que condiciona que sea rápidamente eliminado de la circulación pulmonar. Los parámetros de mayor relevancia clínica obtenidos son la $TLco_{sb}$ cuyas unidades de medida son mL/min/mm Hg o mmol/min/kPa, el volumen alveolar (VA) y el coeficiente de transferencia (Kco) que se obtiene a partir del cociente entre la TLco y el VA. La TLco puede dividirse en dos componentes, el factor membrana (Dm) y el factor capilar (Qc) que se relacionan según la siguiente ecuación: 1/TLco = 1/Dm + 1/oQc, donde o representa la velocidad de reacción entre el CO y la hemoglobina. Tanto la Dm como el Qc son fácilmente medibles utilizando la misma técnica que para el cálculo de la Tlco, pero con una mezcla de gases que contenga un 8% de He, un 0.3% de CO y un 92% de O_2.

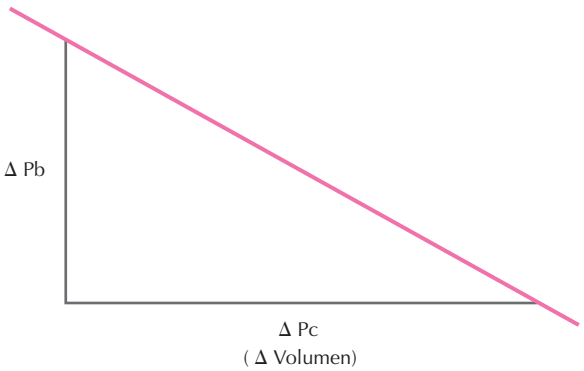


Figura 54.6. Pletismografía corporal. La pendiente de la recta (ΔPb/ΔPc) equivale a la CRF.

Gasometría arterial

La gasometría arterial es una de las pruebas fundamentales en el estudio de la función pulmonar, ya que permite el estudio de los gases arteriales. La muestra sanguínea a analizar se obtiene por la punción de una arteria, habitualmente la arteria radial de la mano no dominante, y la medición de la PaO_2, el pH y la $PaCO_2$ se lleva a cabo por medio de tres electrodos incluidos en un mismo equipo. A partir de estos tres parámetros se obtienen automáticamente los valores de la saturación de O_2, bicarbonato y exceso de base. Si la PaO_2 es inferior a 85 mm Hg (11.31 kPa) existe hipoxemia y si es inferior a 60 mm Hg (7.98 kPa) insuficiencia respiratoria. Cuando la $PaCO_2$ es superior a 45 mm Hg (5.99 kPa) existe hipercapnia y si es inferior a 36 mm Hg (4.79 kPa) hipocapnia.

Establecer que existe insuficiencia respiratoria cuando la PaO_2 es inferior a 60 mm Hg (7.98 kPa) se debe a la forma sigmoidea de la curva de disociación de la hemoglobina (véase Capítulo 50). A partir del punto de inflexión de la curva, que corresponde precisamente a valores de PaO_2 de 60 mm Hg (7.98 kPa) y SaO_2 de 90%, pequeños descensos de la PaO_2 suponen caídas importantes de la SaO_2. El descenso de la SaO_2 supone una disminución importante del CaO_2, que puede afectar a la oxigenación

tisular con la aparición de complicaciones graves en distintos órganos y tejidos.

Los mecanismos por los que habitualmente distintas enfermedades pueden ser causa de hipoxemia o insuficiencia respiratoria son básicamente cuatro: la hipoventilación, las alteraciones de la ventilación-perfusión, el *shunt* (cortocircuito) y las alteraciones de la difusión alveolocapilar. La hipoventilación se produce cuando el sistema respiratorio es incapaz de generar un volumen minuto adecuado. Invariablemente existe hipercapnia y el gradiente alveoloarterial de oxígeno suele ser normal. El tratamiento debe dirigirse a mejorar la ventilación con el uso de equipos de ventilación mecánica. La administración únicamente de oxígeno puede ser perjudicial al aumentar la hipoventilación por depresión del estímulo ventilatorio (quimiorreceptores periféricos).

Las alteraciones de la ventilación-perfusión son la causa más frecuente de insuficiencia respiratoria. Pueden cursar con y sin hipercapnia, y el gradiente alvéolo arterial de O_2 suele estar elevado. La administración de oxígeno puede aumentar la PaO_2 de forma eficaz.

La insuficiencia respiratoria es debida a *shunt* cuando existe paso de sangre a la circulación sistémica sin que sea oxigenada en el pulmón. La disminución de la PaO_2 en estos casos no responde a la administración de oxígeno. Finalmente, las alteraciones de la difusión alveolocapilar son una causa poco frecuente de insuficiencia respiratoria (fibrosis y enfermedades del intersticio pulmonar) que suele corregirse con oxigenoterapia.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La ventilación mecánica es el procedimiento por el cual se suple la función ventilatoria del pulmón cuando éste, en el contexto de diferentes situaciones patológicas, es incapaz de asegurar un volumen minuto adecuado. Según sea el acceso a la vía aérea se distingue entre ventilación mecánica invasiva cuando el acceso es a través de un tubo endotraqueal o traqueostomía, o no invasiva cuando el acceso se realiza a través de máscaras nasales o faciales.

En general se distinguen dos tipos de ventiladores, los de presión negativa y los de presión positiva. El ejemplo característico de ventilador de presión negativa es el pulmón de acero. Este ventilador consiste en un tanque en el interior del cual se introduce al paciente excepto su cabeza, sellándose el paso de aire a nivel del cuello por medio de un collar flexible. Al aplicar una presión negativa en el interior del tanque se consigue la expansión de la caja torácica y por tanto una inspiración; al cesar dicha presión negativa, o al aplicar una presión positiva, se consigue la espiración. El volumen de aire inspirado estará en función de la presión aplicada y de la frecuencia respiratoria programada. Su uso en la actualidad es muy limitado.

Los ventiladores de presión positiva se caracterizan por generar un gradiente de presión contrario al que se produce durante una respiración normal (véase Capítulo 46). Dicho gradiente de presión puede administrarse programando una presión predeterminada durante un tiempo prefijado (ventilador ciclado por presión) o mediante la administración de un volumen corriente (ventilador ciclado por volumen). En el primer caso el volumen corriente es variable, mientras que en el segundo lo que varía es la presión en la vía aérea y en el pulmón.

La aplicación de ventilación mecánica en un paciente tiene una serie de consecuencias a nivel pulmonar y cardiocirculatorio, y en la función renal, hepática y gastrointestinal. A nivel pulmonar, el aumento de presión generado por el respirador se transmite a los alvéolos y genera un aumento de la presión transpulmonar. Esta acción facilita la inflación pulmonar, mejora la ventilación y disminuye la carga de trabajo muscular, secundariamente mejora el intercambio gaseoso corrigiendo parcialmente la hipoxemia y la acidosis. Además, el aumento de presión alveolar puede abrir atelectasias generadas por la respiración superficial y rápida, característica de los estados de insuficiencia respiratoria aguda, mejorando la distensibilidad pulmonar. Finalmente, la administración de una presión positiva espiratoria (PEEP) puede contrarrestar una eventual presión espiratoria intrínseca secundaria a hiperinflación dinámica, y de esta forma disminuir la carga elástica que se impone a los músculos respiratorios antes de iniciar el ciclo respiratorio.

El efecto más importante que se produce a nivel cardiocirculatorio en pacientes con ventilación mecánica es una disminución del retorno venoso secundaria al aumento de presión intrapleural durante la inspiración. Esta disminución del retorno venoso puede ocasionar habitualmente una disminución del gasto cardíaco con marcada hipotensión, hechos que pueden mejorarse con la administración de líquidos endovenosos. La disminución del gasto cardíaco ocasiona en estos pacientes alteraciones en la función renal, hepática y gastrointestinal, con congestión esplácnica al alterarse el gradiente de retorno venoso.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE ANOMALÍAS PULMONARES ESPECÍFICAS

Hiperrespuesta bronquial

Se entiende por hiperrespuesta bronquial (HRB) la constricción exagerada de la vía aérea frente a diversos estímulos ambientales. Habitualmente es un fenómeno multifactorial con varios mecanismos favorecedores (como son, el daño epitelial, las alteraciones del músculo liso y las alteraciones del sistema nervioso autónomo) que se asocia a múltiples enfermedades que afectan al sistema respiratorio (Tabla 54.1). Sin embargo, es importante conocer que aproximadamente entre un 10 y un 15% de la población general puede presentar HRB sin enfermedad de base.

La HRB se manifiesta como una obstrucción variable y reversible al flujo aéreo que ocasiona en el paciente síntomas como tos, tirantez torácica, sibilantes y/o disnea. La espirometría forzada puede revelar su presencia al demos-

Tabla 54.1 Enfermedades que pueden cursar con hiperrespuesta bronquial

1. Asma
2. Rinitis alérgica
3. Fibrosis quística
4. Infecciones víricas
5. Fallo cardíaco
6. Sarcoidosis
7. Alveolitis alérgica extrínseca
8. Displasia broncopulmonar
9. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
10. Exposición a tóxicos ambientales o laborales (NO_2 SO_2, ozono, isocianatos, amoníaco, etc.)

trar una disminución del FEV1 tras realizar varias maniobras consecutivas, aunque generalmente se diagnostica mediante la prueba broncodilatadora o pruebas de provocación bronquial.

La prueba broncodilatadora consiste en repetir una espirometría forzada 30 minutos después de la administración de un β_2-agonista a dosis terapéuticas (p. ej., 0.4 mg de salbutamol). Se considera una prueba positiva si el FEV1 post β_2 aumenta más de un 12% y de 200 mL respecto al FEV1 basal. Se trata de una prueba sencilla y de gran especificidad, aunque su negatividad no descarta HRB. En estos casos es necesario realizar pruebas de broncoprovocación para confirmar su existencia.

Las pruebas de provocación bronquial pueden ser específicas, cuando se desea saber con exactitud qué agente es el responsable de la HRB, o inespecíficas, cuando se pretende saber únicamente si existe o no HRB. En las pruebas de provocación bronquial específicas se enfrenta al paciente al agente que sospechamos que le causa su proceso patológico y se comprueba si varía su función pulmonar tras la exposición, mientras que en las pruebas de provocación bronquial inespecíficas se enfrenta al paciente a diversos estímulos inespecíficos, ya sean farmacológicos (histamina, metacolina, carbacol, adenosina) o físicos (soluciones hiperosmolares, hiperventilación voluntaria con aire seco o frío, ejercicio físico). En general se considera que una prueba de provocación inespecífica es positiva cuando se objetiva un descenso del FEV1 superior a un 20% con respecto al valor basal tras la administración del estímulo.

Enfisema pulmonar

El enfisema pulmonar se define como una alteración anatómica del pulmón, caracterizada por una distensión de los espacios aéreos distales a los bronquiolos respiratorios, acompañado por alteraciones destructivas de las paredes alveolares. Estos cambios, propios del parénquima pulmonar, suelen ocasionar una marcada obstrucción bronquiolar que condiciona la mayoría de los hallazgos fisiopatológicos y clínicos de esta enfermedad. El hábito tabáquico prolongado durante largo tiempo es la causa más frecuente de enfisema pulmonar.

Fisiológicamente, en los pacientes con enfisema puro (en muchas ocasiones se asocia bronquitis crónica) se observan alteraciones características:

– Obstrucción al flujo aéreo, especialmente durante la espiración, que característicamente no es reversible con la administración de β_2-agonistas. Esta obstrucción al flujo espiratorio se pone de manifiesto mediante curvas flujo-volumen, en las que se observan flujos inspiratorios normales y flujos espiratorios gravemente disminuidos.

– En función del grado de afectación, a nivel de volúmenes pulmonares puede observarse un aumento del VR, de la relación VR/CPT y también, en casos avanzados, un aumento de la CPT. El aumento del VR puede ocasionar una disminución de la CV proporcional a dicho aumento.

– La obstrucción bronquiolar ocasiona un aumento importante de las resistencias no elásticas y por consiguiente un aumento del trabajo viscoso y del gasto energético de la respiración. Como la obstrucción bronquiolar no es uniforme en todo el pulmón aparecen desigualdades en los cocientes de ventilación/perfusión (también influye la destrucción del lecho capilar) originándose en un mismo pulmón zonas cercanas al *shunt* y zonas cercanas al espacio muerto fisiológico. El grado de estas alteraciones será en última instancia el que condicionará que un determinado paciente presente hipoxemia con o sin hipercapnia.

– La destrucción del parénquima pulmonar condiciona una baja recuperación elástica y, por consiguiente, un aumento de la distensibilidad (*compliance*) pulmonar.

– Finalmente, la pérdida de paredes alveolares y capilares pulmonares disminuye la capacidad de difusión y en casos extremos aumenta la resistencia vascular pulmonar produciendo hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* (fracaso del ventrículo derecho).

El curso de esta enfermedad es insidioso y progresivo a lo largo de los años. El único tratamiento eficaz, capaz de detener la progresión de la enfermedad es abandonar el hábito tabáquico y la administración de oxígeno durante más de 18 horas al día cuando se detecta insuficiencia respiratoria (PO_2 < 60 mm Hg o 7.98 kPa). En pacientes menores de 60 años, el trasplante pulmonar también puede ser una solución.

Fibrosis pulmonar

La fibrosis pulmonar es el estadio final de muchas enfermedades que afectan al intersticio pulmonar, como pueden ser la neumonía intersticial usual, la sarcoidosis, las neumonitis por hipersensibilidad, etc. Desde el punto de vista anatomopatológico, la característica principal es el engrosamiento del intersticio y de la pared alveolar secundario al depósito de colágeno producido por un exceso de fibroblastos en el intersticio pulmonar. Este hecho condiciona una disminución de los volúmenes pulmonares, una disminución de la distensibilidad pulmonar, (*compliance*) y, por consiguiente, la necesidad de generar

presiones anormalmente altas para conseguir un determinado cambio de volumen pulmonar. Aunque las vías aéreas no suelen estar comprometidas, su diámetro disminuye de forma proporcional a la disminución del volumen pulmonar. En este sentido la corrección de la resistencia de la vía aérea (Raw) en función del volumen pulmonar suele ser normal o incluso en determinadas ocasiones puede estar elevada.

La espirometría y el estudio de volúmenes pulmonares ponen de manifiesto un trastorno ventilatorio restrictivo con disminución de la CVF, el FEV1, el VR y la CPT y unos cocientes FEV1/FVC y VR/CPT dentro de la normalidad. La capacidad de difusión del CO también está disminuida y la gasometría arterial suele demostrar una disminución de la PaO_2 y de la $PaCO_2$ con un pH normal. La hipoxemia es en general leve hasta que la enfermedad está muy avanzada; sin embargo, es característico que exista una marcada disminución de la PaO_2 con el esfuerzo. Probablemente la causa de la hipoxemia en estos pacientes sea debida tanto a alteraciones en la difusión como a desigualdades en la relación ventilación/perfusión. La importancia relativa de cada mecanismo está en discusión.

En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz capaz de revertir el proceso de la fibrosis pulmonar, siendo el trasplante uni o bipulmonar la única solución.

BIBLIOGRAFÍA

Cotes JE. Lung function. *Assessment and application in medicine*. 5ª ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993.

Crapo RO *et al*. Single breath carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med* 2001; 22(4):637-650.

Laszlo G. Pulmonary function. *A guide for clinicians*. Cambridge, University Press, 1994.

Marini JJ, Slustsky AS. *Physiological basis of ventilatory support*. New York, Marcel Dekkers, Inc, 1998.

Morell F. *Neumológica: pautas, exploraciones y datos en medicina respiratoria*. 7ª ed. Barcelona, Masson, 2002.

Net A, Benito S. *Ventilación mecánica*. Barcelona, Doyma, 1987.

Nunn JF. *Nunn's applied respiratory physiology*. Cambridge University Press, 1994.

Shapiro BA *et al*. *Manejo clínico de los gases sanguíneos* 5ª ed. México, Panamericana, 1998.

West JB. *Fisología respiratoria* 6ª ed. Buenos Aires, Panamericana, 1998.

Parte VIII

Fisiología del sistema digestivo

CAPÍTULO 55
Introducción al aparato digestivo. Cavidad bucal.

CAPÍTULO 56
El esófago.

CAPÍTULO 57
El estómago.

CAPÍTULO 58
Pancreas exócrino.

CAPÍTULO 59
Fisiología de la bilis y de la vía biliar.

CAPÍTULO 60
Motilidad del intestino delgado.

CAPÍTULO 61
Secreción y absorción intestinales.

CAPÍTULO 62
Intestino grueso.

CAPÍTULO 63
Fisiología hepática.

CAPÍTULO 64
Nutrición.

Capítulo 55

Introducción al aparato digestivo. Cavidad bucal

Isabel Fernández-Tresguerres Hernández-Gil

- Introducción al aparato digestivo
- Momentos de la digestión
- Cavidad bucal
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN AL APARATO DIGESTIVO

Los productos que consumimos no pueden ser aprovechados directamente por las células a causa de su tamaño, por lo que el aparato digestivo lleva a cabo su transformación en moléculas simples. Los seres humanos consumimos gran variedad de alimentos procedentes de animales y plantas, que contienen hidratos de carbono, proteínas y grasas, además de agua, minerales y fibra.

El sistema digestivo es básicamente un tubo largo, diferenciado y especializado en algunas zonas, que tiene dos comunicaciones con el exterior. Las sustancias que utilizamos para alimentarnos entran por uno de los orificios, la boca, y a lo largo de todo el sistema son sometidas a fenómenos mecánicos y químicos. De la degradación de los alimentos ingeridos resultan partículas pequeñas que son absorbidas en algunas partes a lo largo del tubo, pero también hay partículas que no somos capaces de asimilar, las cuales son eliminadas como restos inservibles por el otro extremo del tubo, que se llama ano.

Los procesos digestivos, tanto mecánicos como químicos, empiezan en la boca, y se van continuando ordenadamente en el trayecto hacia el ano, transformando paulatinamente los alimentos ingeridos en una masa homogénea formada por nutrientes asimilables. Esto se consigue por un lado por las secreciones que proceden del mismo tubo o de glándulas que vierten sus contenidos en él (vesícula biliar y páncreas). Estas secreciones contienen enzimas de diversos tipos, que hidrolizan las moléculas grandes y complejas hasta formas simples absorbibles.

Por otro lado el contenido del tubo es vigorosamente agitado y batido a lo largo de todo el sistema, para lograr triturar los componentes y además que la mezcla sea completa y que el contenido avance hacia el ano.

MOMENTOS DE LA DIGESTIÓN

La boca y el esófago

En la boca los alimentos se convierten en trozos pequeños mediante la masticación, con ayuda de la saliva, que también interviene en la deglución y en la progresión del alimento a través de la faringe y del esófago. Así el alimento llega al estómago.

El estómago

Actúa como un reservorio de comida que llega a él de forma rápida procedente del esófago. En el estómago los alimentos sufren unos movimientos vigorosos que los mezclan con los jugos gástricos para formar el quimo. El jugo gástrico contiene ácidos, enzimas y moco, comenzándose la digestión de proteínas. La absorción apenas existe (excepto de alcohol). Mediante los mecanismos de regulación del vaciamiento gástrico, pequeñas cantidades de quimo abandonan el estómago a través del píloro y van pasando al intestino delgado.

El hígado y el páncreas

En el intestino delgado el quimo se mezcla con la secreción alcalina intestinal, que en gran parte procede de dos grandes glándulas digestivas accesorias: el páncreas y el hígado. La secreción pancreática es alcalina porque tiene un elevado contenido de bicarbonato, además de tener una concentración enzimática muy importante que es esencial para la digestión de todo tipo de sustancias. El hígado secreta la bilis, que facilita la digestión de las grasas. Después de sufrir la acción de estas dos importantes secreciones, muchas moléculas del quimo están preparadas, o casi, para ser absorbidas.

El intestino delgado

En el intestino delgado existen movimientos de mezcla del quimo con el jugo intestinal y de progresión del mismo hacia la siguiente porción, que es el intestino grueso o colon. La digestión enzimática de los nutrientes se completa por acción de las enzimas del "ribete en cepillo" de las células epiteliales intestinales. El intestino delgado es el principal lugar de absorción de todo tipo de nutrientes, así como de agua. El intestino delgado se continúa con el intestino grueso o colon mediante la válvula ileocecal.

El intestino grueso

En esta zona del intestino tienen lugar dos funciones importantes: una es la deshidratación del quimo, y la otra es la formación, con las sustancias no absorbidas, de las heces. Hay absorción también de sodio y de vitaminas de origen bacteriano, como la vitamina K. Existen movimientos de mezcla, y las sustancias de desecho son eliminadas mediante movimientos "en masa" en la defecación, que consiste en la eliminación a través del recto y del ano de los restos inservibles.

Vamos a ir analizando desde la boca, los procesos digestivos que van teniendo lugar en cada una de estas zonas, siguiendo las modificaciones que sufren los alimentos por efecto de la movilidad y las secreciones de cada tramo intestinal, comprobando cómo nuestro organismo es capaz de absorber los diferentes tipos de nutrientes y los mecanismos empleados para tal efecto. Por último, analizaremos cómo se controla la eliminación de las sustancias de deshecho.

CAVIDAD BUCAL

Anatomía fisiológica y estructura

La cavidad bucal constituye el primer tramo del aparato digestivo. Es donde tiene lugar la insalivación y masticación de los alimentos y donde se inicia la digestión.

Asimismo, contribuye a la deglución y la fonación. La boca está constituida por un armazón rígido (a diferencia del resto del aparato digestivo), formado por los huesos maxilares y los dientes.

La boca está limitada por delante por dos repliegues musculares, los labios, y lateralmente por dos paredes blandas, constituidas por la piel, el músculo buccinador y mucosa, que son las mejillas. El límite superior es el paladar, que la separa de las fosas nasales y está formado por los huesos maxilar superior y palatino, recubiertos por la mucosa palatina y con una estructura móvil músculo-membranosa que es el velo del paladar. El límite inferior está constituido por el *diafragma oris*, que es una lámina muscular cóncava hacia arriba formada por los músculos milohioideos, sobre los que descansa la lengua, estructura muscular que participa en la morfología del esqueleto facial y en la disposición de los dientes, así como en la fonación y la deglución. El límite posterior lo constituye el istmo de las fauces, que comunica con el resto del aparato digestivo y está constituido por los pilares anteriores del velo del paladar, el velo del paladar, la úvula y la base de la lengua (Fig. 55-1).

La inervación de la cavidad bucal procede fundamentalmente del nervio trigémino, pero también de los nervios facial, glosofaríngeo y neumogástrico. La vascularización de la cavidad bucal procede de la arteria carótida externa, que da las ramas colaterales facial, lingual, dentaria inferior y maxilar interna, en tanto que la sangre venosa se recoge por la vena yugular interna.

Glándulas salivales

Las glándulas salivales vierten su secreción, la saliva, a la cavidad bucal, y pueden dividirse en dos grandes grupos: glándulas salivales mayores y menores. Las glándulas salivales mayores se hallan en pares, tienen un conducto de excreción definido y son las glándulas parótidas, submaxilares y sublinguales. Las glándulas salivales menores se abren directamente a la cavidad bucal y se distribuyen por casi toda la mucosa oral. Producen menos del 10% del total de la saliva, pero juegan un papel importante en la lubricación de la mucosa oral, ya que secretan mucinas altamente glucosiladas que son muy activas en la lubricación y en la agregación bacteriana, secretan inmunoglobulinas e incluso en ausencia de estímulos producen saliva.

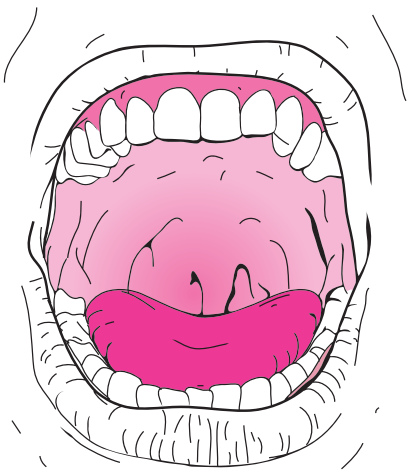


Figura 55.1. Estructura general de la cavidad bucal. Estructuras que conforman la cavidad bucal y que hacen posible la masticación y la deglución.

La glándula parótida es la glándula más grande, y se sitúa por detrás de la rama ascendente de la mandíbula, por debajo de la articulación temporomandibular y por delante del conducto auditivo externo. Su porción más anterior se relaciona con el músculo masetero, acompañando al conducto de Stenon o conducto excretor principal, que desemboca en la cavidad bucal a través de una papila situada a nivel vestibular del segundo molar superior. Su secreción es principalmente serosa y rica en amilasa, y constituye la mitad del volumen de saliva tras la estimulación, aunque sólo un 20% si es en condiciones basales.

La glándula submaxilar es la segunda en tamaño. Se encuentra en la región suprahioidea lateral, por dentro de la parte inferior del cuerpo de la mandíbula y por debajo del diafragma oris. El conducto de excreción es el conducto de Wharton, que desemboca en la cavidad bucal en el suelo de la boca, al nivel de la carúncula salival a ambos lados del frenillo lingual. Está formada por acinos seromucosos, pero su secreción es más viscosa que la parotídea y rica en mucina. Contribuye a la mayor parte de la secreción salival en condiciones basales (65%).

La tercera en importancia es la glándula sublingual, que se halla en la fosita sublingual, al nivel de la cara interna del cuerpo mandibular. En realidad está constituida por una agrupación de pequeñas glándulas, con múltiples conductos excretores (conductos de Walther). Pero además tienen un conducto único (conducto de Bartolino o de Rivinus) que nace del interior de la glándula y sigue el conducto de Wharton para abrirse por delante y por fuera de él en la carúncula salival sublingual. Su secreción es seromucosa, similar a la de la submaxilar, más viscosa que la parotídea y rica en mucina. Contribuye a un 1-2% del volumen salival total en condiciones basales.

Histológicamente, las glándulas salivales están constituidas por células acinares, células ductales y células mioepiteliales. Las células acinares dan origen a la saliva y pueden producir diferente secreción (serosa, mucosa y seromucosa o mixta), según las diferentes glándulas. Las células ductales intervienen en el intercambio de electrolitos. Las células mioepiteliales se hallan rodeando a los acinos y se contraen tras la estimulación nerviosa.

Composición de la saliva

La saliva es un líquido incoloro, insípido y filante, con una densidad de 1002 a 1012. Es hipotónico respecto al plasma, a diferencia del resto de los jugos digestivos, que

son isotónicos. Su viscosidad varía en función del estado de reposo o actividad de las glándulas; es más viscosa la saliva de reposo. La cantidad de saliva producida en condiciones normales es de 15 mL/hora. A lo largo del día se segrega una cantidad de saliva de 500 a 1500 mL, aunque la secreción es mayor durante las comidas y es mínima durante la noche.

La composición de la saliva es fundamentalmente agua (99%) y el resto lo constituyen proteínas y electrolitos. Las proteínas más importantes son sialoproteínas, mucinas, ptialina o amilasa, lipasa, lisozima, albúmina, lactoferrina, fibronectina y gammaglobulinas (IgA, IgG e IgM). Además pueden excretarse a través de la saliva vitaminas (B_6, B_{12}), hormonas (estrógenos, cortisol) y factores de crecimiento (EGF, FGF). La fracción inorgánica la constituyen los iones sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, cobre, bicarbonato y yodo. El calcio, el fosfato y las proteínas modulan la desmineralización y remineralización de los tejidos duros. El pH salival oscila entre 6.5 y 7.4. La capacidad tamponadora de la saliva proviene del contenido en fosfato, bicarbonato y proteínas. En la saliva producida tras la estimulación la capacidad amortiguadora procede en un 90% del bicarbonato, mientras que sin estimulación el fosfato y el bicarbonato están al 50%. Las proteínas constituyen el mejor sistema de tampón cuando el pH es menor de 5.

Formación de la secreción salival

La saliva total está constituida por las secreciones de las distintas glándulas y por residuos, microorganismos y líquido crevicular, procedente del surco que rodea los dientes, o surco crevicular. La saliva se forma por la secreción en los acinos por transporte activo de electrolitos y arrastre pasivo de agua, así como por la síntesis de proteínas, enzimas y demás componentes de la saliva. Esta saliva primaria es isotónica respecto al plasma, con una composición iónica similar (Na^+ y Cl^-), y se modifica a lo largo de los conductos excretores mediante la reabsorción activa de sodio y cloro y la secreción de potasio y bicarbonato. Las propias células ductales producen secreción activa de determinadas sustancias, además de permitir el transporte pasivo de agua y electrolitos, dando lugar a la saliva final, que es hipotónica respecto al plasma. No obstante, la composición de la saliva varía en función de múltiples factores: depende del tipo de glándula que la ha producido, del estado de hidratación (una pérdida del 8% del agua corporal inhibe el flujo salival), del estado nutricional, de la naturaleza y duración del estímulo, del estado emocional y de la edad, ya que en ancianos existe una reducción del parénquima glandular.

Control de la secreción salival

El principal estimulante de la producción de saliva es la presencia de estímulos alimentarios. La presencia de sustancias inertes lisas (piedras) puede estimular la secreción salival y las ásperas la inhiben. Asimismo, la estimulación de la secreción salival se puede producir por estímulos extraorales (vista, olfato, recuerdos...), que constituyen reflejos condicionados. La secreción salival puede iniciarse mediante la estimulación de receptores de la mucosa bucal, olfatoria, esofágica, gástrica o en la musculatura masticatoria, que estimulan los núcleos salivales situados en el tronco del encéfalo. Estos núcleos son controlados por los centros corticales y del hipotálamo. La estimulación parasimpática produce saliva muy acuosa, rica en amilasa y mucinas, en tanto que la estimulación simpática (procedente del ganglio cervical superior) produce una disminución en la secreción salival, debido a una reducción en el flujo sanguíneo por vasoconstricción, a pesar de que el efecto sobre las glándulas es de estimulación, aumentando la secreción de proteínas. La inervación secretora de las glándulas submaxilar y sublingual procede de neuronas parasimpáticas del núcleo salival superior, cuyos axones abandonan el tronco del encéfalo por el nervio intermediario de Wrisberg, salen de éste a través de la cuerda del tímpano y se incorporan al nervio lingual, que se une con ganglios parasimpáticos, que dan ramos para ambas glándulas. Por ello, la estimulación de la cuerda del tímpano aumenta la secreción de las glándulas submaxilar y sublingual, siendo una saliva parasimpática o muy fluida. La inervación secretora de la parótida procede del núcleo parasimpático salival inferior, situado en el tronco del encéfalo, cuyos axones se incorporan al nervio glosofaríngeo y lo abandonan formando los nervios petroso superficial menor y petroso profundo menor, que llegan al ganglio ótico de Arnold haciendo sinapsis con la neurona postganglionar cuyo axón se incorpora al nervio auriculotemporal, que llega a la parótida.

Funciones de la saliva (Tabla 55-1)

No digestivas

La saliva juega un papel importante en el mantenimiento de la salud oral, y los cambios que afectan a las funciones de la saliva pueden comprometer la integridad de los tejidos duros y blandos no sólo de la boca, sino del resto del tracto gastrointestinal.

La saliva contribuye a la protección de la mucosa orofaringo-esofágica, gracias a la lubricación llevada a cabo por la mucina, glucoproteína de alto peso molecular, muy hidrofílica, secretada por las glándulas submaxilar, sublingual y glándulas menores. La función protectora de la saliva se debe también a la presencia del factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), péptido de bajo peso molecular aislado por primera vez de la glándula submaxilar del ratón. Sus efectos biológicos incluyen cicatrización de úlceras, inhibición de la secreción ácida gástrica y protección mucosa frente a factores irritantes como ácido, pepsina, tripsina, etc. La masticación y la exposición del esófago al ácido o a la pepsina incrementan la secreción salival del EGF.

Tabla 55.1 Funciones de la saliva

A. No digestivas
- Lubricar y proteger tejidos duros y blandos orales
- Lubricar y proteger la mucosa faríngea y esofágica
- Limpiar mucosas y dientes
- Actividad antimicrobiana
- Permitir la fonación
- Neutralizar ácidos orales
- Participar en la remineralización del esmalte dentario
- Excreción de sustancias

B. Digestivas
- Hidratar los alimentos y facilitar la formación del bolo alimenticio
- Facilitar la masticación
- Deglución
- Permite el sentido del gusto
- Inicio de la digestión de almidón y glucógeno

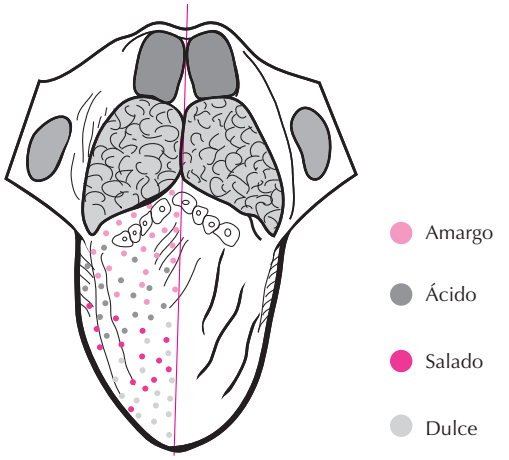


Figura 55.2. Distribución de las papilas gustativas en la lengua. Los botones gustativos de las papilas transforman las señales químicas en potenciales de acción que nos permiten apreciar los distintos tipos de gustos básicos: ácido, salado, dulce y amargo.

Otra función de la saliva es la antimicrobiana, debido a la presencia de inmunoglobulinas (IgA), peroxidasa, lactoferrina, lisozima, histatinas y mucinas que interactúan con las bacterias inhibiendo su adhesión a la superficie dentaria. Pero además, la mucina se une a las superficies bacterianas, provocando por un lado la inhibición de su crecimiento sobre las superficies orales y por otro, la formación de agregados bacterianos que serán eliminados de la cavidad bucal con la deglución y destruidos por el jugo gástrico. Asimismo, la mucina tiene acción antiviral y, al igual que las histatinas, es una proteína de reconocida capacidad antifúngica, que impide la colonización de *Candida albicans*.

La función protectora de la saliva no sólo incluye a los tejidos blandos, sino también a los tejidos dentarios, ya que la saliva diluye y elimina sustancias de la cavidad bucal, como microorganismos (*Streptococcus mutans*), azúcares y ácidos, protegiendo los dientes contra la erosión y la caries. La saliva es un solvente y es indispensable para la percepción del gusto, ya que las partículas de alimento deben estar disueltas para estimular los receptores del gusto o botones gustativos que se distribuyen por la lengua, el paladar blando, la faringe, la laringe y el esófago. Los receptores linguales se ordenan dentro de estructuras específicas que son las papilas. Hay 4 tipos de papilas linguales: caliciformes, foliadas, filiformes y fungiformes. Las más abundantes son las filiformes, situadas en el dorso lingual y sin función gustativa. Las caliciformes se encuentran en la V lingual y las fungiformes en los dos tercios anteriores. Las foliadas se encuentran en los bordes posterolaterales de la lengua. Los botones gustativos de las papilas permiten la transformación de una señal química en potenciales de acción, que se transmiten a lo largo de las fibras nerviosas gustativas hasta el sistema nervioso central. Hay 4 tipos de gustos básicos: ácido, salado, dulce y amargo y, sin embargo, no hay receptores específicos para cada uno de ellos, ya que pueden responder a estímulos diferentes. La sensibilidad dulce es mayor en la punta de la lengua, la ácida en los bordes, la amarga en la zona posterior y la salada está distribuida por toda la lengua, aunque sobre todo en la punta (Fig. 55-2).

Digestivas

La saliva contiene ptialina o α-amilasa, que inicia la digestión de polisacáridos complejos, como el almidón o el glucógeno, y actúa a un pH óptimo de 6.8. Se ha considerado a la ptialina de menor trascendencia en la digestión de polisacáridos debido a su inactivación por el ácido gástrico. Sin embargo, pequeños polímeros de glucosa de la dieta pueden estabilizar la enzima y permitir su actividad aún en presencia del pH ácido del estómago. Asimismo, la α-amilasa salival es importante en individuos con insuficiencia pancreática. Otra enzima salival importante es la lipasa, que rompe los triglicéridos de la dieta en la cavidad bucal y en el estómago y puede tener acción sinérgica con la lipasa pancreática. Aunque se considera poco relevante en individuos sanos, la lipasa salival adquiere mayor trascendencia en casos de insuficiencia del páncreas exocrino.

Masticación

La masticación es el conjunto de movimientos voluntarios realizados por los músculos masticatorios, lengua y mejillas, con el fin de conseguir la trituración y disgregación de los alimentos por parte de los dientes. De esta forma, los alimentos se mezclan con la saliva y se transforman en el bolo alimenticio, que es deglutido sin dañar el esófago, permitiendo el contacto con las enzimas salivales primero y con las enzimas gastrointestinales después para facilitar su absorción.

Los dientes son estructuras mineralizadas que permiten la masticación. Están constituidos por esmalte, dentina, cemento y pulpa, y se encuentran inmersos en el interior de los alvéolos, estando separados del hueso alveolar por el ligamento periodontal, que constituye la articulación alveolodentaria o parodonto. La dentición humana adulta consta de 32 piezas y es heterodonta respecto a la morfología dentaria, es decir, los dientes tienen distinta forma. Se clasifican en: incisivos (4 superiores y 4 inferiores, sirven para cortar); caninos: (2 superiores y 2 inferiores, sirven para desgarrar); premolares (4 superiores y 4 inferiores; sirven para triturar); molares (6 superiores y 6 inferiores, sirven para triturar con mayor eficacia que los premolares).

Los dientes se disponen dentro del hueso alveolar formando una curva abierta hacia atrás o arcada dentaria. Cuando ambas arcadas entran en contacto se produce la oclusión dentaria, que se define como la posición en la cual existen dos o más contactos entre dientes antagonistas. Los molares constituyen la llave de la oclusión y los caninos actúan de guía en los movimientos de lateralidad. Una buena oclusión es la clave para llevar a cabo una correcta masticación y por tanto una trituración mecánica eficaz de los alimentos.

La masticación es posible gracias a las características funcionales de la articulación temporomandibular: es la única diartrosis de la cabeza, la única articulación móvil. Está constituida por dos superficies articulares: en la mandíbula el cóndilo mandibular y en el hueso temporal la eminencia articular del temporal y la cavidad glenoidea. La articulación funciona como dos articulaciones diferentes, combinando movimientos de bisagra y de desplazamiento. Los músculos masticatorios son los encargados de la movilidad mandibular y pueden dividirse en: elevadores de la mandíbula o de cierre (masetero, temporal, pterigoideo interno); depresores de la mandíbula o de apertura (pterigoideo externo, milohioideo, genihioideo, vientre anterior del digástrico); de protrusión (contracción simultánea de ambos pterigoideos externos, ayudados por los pterigoideos internos y fascículo anterior del temporal); de retrusión (fascículo posterior del temporal, milohioideo y vientre anterior del digástrico); de lateralidad o diducción (retrusores del lado hacia el cual se desvía la mandíbula y los protrusores del lado contrario).

La fuerza de la musculatura masticatoria es directamente proporcional al número de dientes en oclusión funcional y va disminuyendo según el número de dientes perdidos. Se ha calculado que la máxima fuerza masticatoria es de 100-150 kp/cm^2, mientras que en un sujeto desdentado no llega a 30-50 kp/cm^2. Además, con la pérdida dentaria se pierde eficacia en la masticación.

La masticación activa los mecanorreceptores que se encuentran en el ligamento periodontal y permite la transmisión de impulsos a través del trigémino hasta los núcleos salivales del tronco del encéfalo. La respuesta será una activación del flujo salival. Asimismo, si la dureza del alimento es mayor, se incrementará no sólo la fuerza de masticación, sino también la cantidad de saliva. El proceso de masticación es crucial para la absorción de determinados alimentos, como carne y vegetales.

Tras el paso del alimento por la boca y después de producirse la masticación e insalivación, el bolo alimenticio está preparado para ser deglutido.

BIBLIOGRAFÍA

Edgar WM. Saliva: Its secretion, composition and function. *Br Dent J* 1992; 172 (8):305-312.

Hand AR, Pathmanathan D, Field RB. Morphological features of the minor salivary glands. *Arch Oral Biol* 1999; 1:S11-14.

Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 2001; 85:162-9.

López-Arranz JS, de Vicente Rodríguez JC, Junquera Gutiérrez LM. Patología Quirúrgica Maxilofacial. Madrid, Síntesis S.A., 1998.

López-Arranz JS. Cirugía Bucal. Madrid, McGraw-Hill-Interamericana, 1991.

Mandel ID. The functions of saliva. *J Dent Res* 1987; 66:623-7.

Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis* 2002; 8(3):117-129.

Rosenblum JL, Irwin CL, Alpers DH. Starch and glucose oligosaccharides protect salivary-type amylase at acid pH. *Am J Physiol* 1988; 254:G775-G780.

Vissink A, Spijkervet FKL, Amerongen AVN. Aging and saliva: A review of the literature. *Spec Care Dentist* 1996; 16 (3): 95-103.

Capítulo 56

El esófago

Ángel Álvarez Sánchez, Enrique Rey Díaz-Rubio
y Manuel Díaz Rubio

- Anatomía fisiológica y estructura
- Fisiología del esófago
- Deglución: peristaltismo esofágico
- Regulación de la movilidad esofágica
- Otras funciones esofágicas
- Bibliografía

ANATOMÍA FISIOLÓGICA Y ESTRUCTURA

El esófago es un tubo muscular de aproximadamente 25 cm de longitud, casi recto, que con una localización intratorácica a excepción de los últimos 2-4 cm distales conecta la faringe con el estómago. Es por tanto el único órgano digestivo de localización torácica. La función principal es mecánica: permitir el paso del bolo alimenticio al estómago. A pesar de su aparente simplicidad estructural, presenta un alto grado de especialización funcional, sobre todo motora. Así, su diseño tiene como objetivo principal el "mantenerse vacío" y por tanto eliminar todo contenido de su luz. De igual manera, controla el ascenso retrógrado del contenido gástrico, evitándolo en circunstancias normales y contribuyendo en su expulsión durante los reflejos del vómito y del eructo.

Los extremos distales esofágicos son el esfínter esofágico superior (EES) y el esfínter esofágico inferior (EEI) que, junto con el cuerpo esofágico, completan la división funcional esofágica (Fig. 56-1). El primero, también llamado esfínter cricofaríngeo o esfínter faringoesofágico, es una estructura anatómicamente bien diferenciada situada entre la faringe y el esófago. Está formado por el músculo cricofaríngeo, que es una banda de músculo estriado en forma de C cuyos extremos se fijan anteriormente al cartílago cricoides. Aunque la zona de máxima presión del EES es la que corresponde a dicho músculo, con una longitud aproximada de 1 cm, éste se extiende tanto en sentido proximal como caudal. Así, contribuyen también a la presión del EES la porción caudal del músculo constrictor de la faringe y la parte más proximal del esófago cervical. Presenta

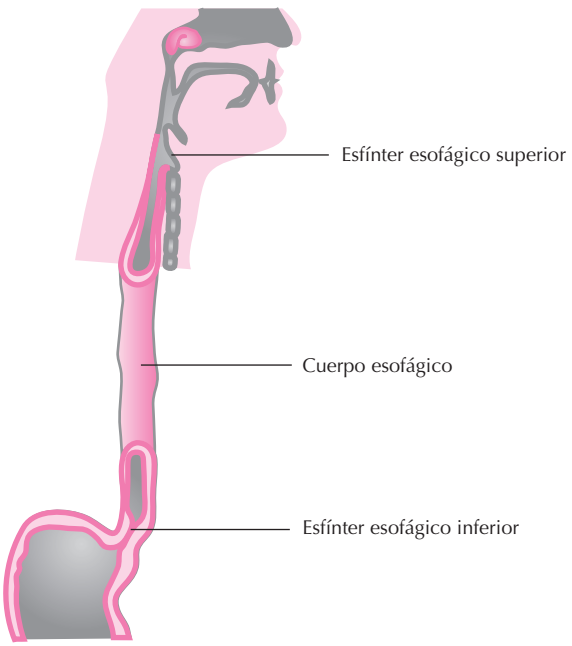


Figura 56.1. División funcional del esófago.

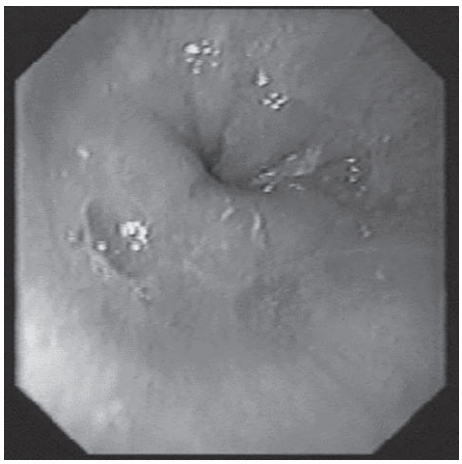


Figura 56.2. Cardias y transición escamocolumnar (imagen endoscópica).

una asimetría presiva debida fundamentalmente a la configuración del músculo cricofaríngeo, de modo que las máximas presiones se encuentran en sentido anteroposterior.

El cuerpo esofágico es la región esofágica que se extiende entre el EES y el EEI. Se inicia aproximadamente al nivel de la 5.ª-6.ª vértebra cervical, transcurre básicamente por la cavidad torácica (mediastino posterior) y se relaciona directamente con importantes estructuras anatómicas.

El esfínter esofágico inferior (EEI) es también conocido como cardias o unión gastroesofágica. Ha sido considerado siempre como un esfínter funcional, si bien recientemente se ha identificado a dicho nivel un engrosamiento de la capa muscular esofágica (aproximadamente el doble de su tamaño justo superior e inferior). Este engrosamiento alcanza aproximadamente 30 mm de longitud axial y está localizado aproximadamente 1 cm por encima del ángulo de His. Correspondiendo a esta zona, dentro de la luz esofágica, la mucosa esofágica se transforma en mucosa de tipo gástrico formando la denominada línea Z o transición escamocolumnar, coincidiendo con la zona central del EEI (Fig. 56-2).

La disposición estructural de la pared del tubo digestivo está formada por cuatro capas fundamentales, mucosa, submucosa, muscular y serosa. El esófago presenta algunas variaciones respecto del resto del tubo digestivo debidas probablemente a su localización, fundamentalmente intratorácica, y a sus especiales funciones. Así, al no estar recubierto de peritoneo, en lugar de serosa propiamente dicha, la capa más externa de la pared esofágica es una adventicia cuya función principal es la unión con las estructuras vecinas. Por otro lado, la capa muscular presenta unas características especiales. El EES y una longitud no constante del cuerpo esofágico (entre 2 y 4 cm) por debajo de éste están formados básicamente por músculo estriado. Más distalmente y hasta el EEI, la capa muscular esofágica está constituida por fibras musculares

lisas. Los dos tipos musculares se mezclan en una zona del esófago medio variable en cada individuo. La capa muscular a su vez está dividida en dos capas, aunque no existe una separación tisular entre ellas. La capa interna está formada por fibras musculares dispuestas circularmente y la capa externa presenta fibras musculares orientadas longitudinalmente. La mucosa está constituida por un epitelio estratificado no queratinizado. La submucosa presenta un tejido conectivo laxo, separándose de la mucosa mediante la *muscularis mucosae*, que está compuesta a su vez de fibras musculares lisas dispuestas longitudinalmente. El número de glándulas existentes entre la capa mucosa y submucosa está en torno a las 800.

La irrigación arterial esofágica proviene de diversas fuentes. En la región cervical proviene de las arterias tiroideas superiores e inferiores. La vascularización del esófago torácico depende de las ramas de la arteria traqueobronquial y de las ramas directas de la aorta. Al nivel de la unión gastroesofágica, los vasos arteriales son ramas de la arteria gástrica izquierda en las caras anterior y lateral derecha, mientras que la cara posterior está vascularizada por ramas de la arteria esplénica. El retorno venoso se realiza mediante dos redes venosas, intramucosa y submucosa, conectadas entre sí. El drenaje linfático esofágico se realiza a partir de un plexo submucoso linfático que recorre longitudinalmente todo el esófago.

La inervación esofágica es tanto simpática como parasimpática. La inervación intrínseca esofágica está formada por dos plexos nerviosos (plexos de Auerbach y Meissner). Están constituidos por dos redes neuronales diferenciadas: una excitatoria, responsable de la contracción muscular y de tipo colinérgico, y otra inhibitoria, mediada por el óxido nítrico responsable de la relajación muscular. Estas redes se encuentran localizadas entre la capa longitudinal y circular de la musculatura esofágica. Los ganglios de dichos plexos son más numerosos en la zona esofágica donde predomina el músculo liso, aunque son más pequeños y menos numerosos que los situados en otras áreas del tubo digestivo. La inervación extrínseca depende de los nervios recurrentes laríngeos en el esófago superior y de los nervios vagos en el resto del esófago; estos últimos descienden a lo largo del trayecto esofágico formando un plexo y atraviesan por último el hiato diafragmático.

FISIOLOGÍA DEL ESÓFAGO

El esófago es un órgano cuya función principal es mecánica: el paso del bolo alimenticio hasta el estómago. Sin contenido alimenticio en su interior (situación de reposo), mantiene una actividad específica al nivel de cada uno de sus componentes.

El EES mantiene un tono de contracción alto con el objetivo de aislar la faringe del esófago para evitar el paso de aire al esófago y facilitar su paso al aparato respiratorio; así, el EES se contrae sincrónicamente con la inspiración. Este tono es controlado por vías eferentes vagales, si bien parte de la presión intraluminal es generada por la elasticidad de los tejidos circundantes y sobre todo de las estructuras laríngeas de su cara anterior.

El cuerpo esofágico se mantiene colapsado en situación de reposo. Esta disposición se consigue mediante la actividad tónica de la capa circular del músculo liso y en contra de la presión negativa intratorácica. La zona superior del cuerpo esofágico (músculo estriado) no muestra una actividad tónica en situación de reposo.

El EEI tiene como característica principal la existencia de un tono en reposo capaz de superar el gradiente gastroesofágico de presión (y evitar por tanto el paso de contenido gástrico al esófago). No obstante, durante la inspiración este gradiente aumenta considerablemente. Gracias al efecto mecánico del diafragma crural, se consigue en circunstancias normales superar dicha presión durante la inspiración.

A diferencia del EES, el EEI mantiene un tono de reposo gracias a mecanismos miogénicos (fibras musculares circulares). Este tono miogénico se debe a una actividad espontánea submáxima de la fosfolipasa C que determina una liberación de bajos niveles de calcio y con ello la activación de la proteína-cinasa C. La contracción inducida por la acetilcolina sigue una vía distinta, ya que ésta produce una activación máxima de la fosfolipasa C y por tanto la liberación de calcio a altas concentraciones. La presión basal del EEI sufre variaciones durante el período interdigestivo o de reposo. El complejo motor migratorio interdigestivo (CMMI), actividad cíclica motora que ocurre entre los períodos prandiales, podría incluso iniciarse en el mismo EEI; las presiones basales son diferentes según la fase del CMMI, aunque no está bien determinado si son producto de la propia actividad del EEI o, por el contrario, reflejo de la actividad contráctil a otros niveles, como el estómago. Las relajaciones del EEI no relacionadas con la deglución, denominadas relajaciones transitorias, dependen de igual manera del momento de actividad digestiva. Éstas son más frecuentes en el período postprandial y presentan variaciones dependiendo de la fase del CMMI. Además, son múltiples los neuromediadores, hormonas y componentes alimentarios que pueden influir en la presión de reposo del EEI, si bien el papel fisiológico real de éstos está en su mayor parte por aclarar (Tabla 56-1).

DEGLUCIÓN: PERISTALTISMO ESOFÁGICO

La deglución es una función primitiva que está presente en la mayoría de las especies animales y que es fundamental para la nutrición. Una persona adulta deglute aproximadamente mil veces diarias, y sólo la tercera parte de esta cifra se asocia con la ingesta. El proceso de deglución comienza con una serie de movimientos voluntarios a nivel bucofaríngeo que tiene como función principal empujar el bolo alimenticio además de transformar el conducto habitualmente respiratorio en alimentario. La primera función se lleva a cabo gracias al movimiento de la lengua y a la contracción faríngea. Determinar la dirección del bolo hacia el esófago se

Tabla 56.1. Factores que afectan la presión de reposo del EEI

Aumentan la presión	Disminuyen la presión
Hormonas y péptidos	Hormonas y péptidos
Gastrina	Secretina
Motilina	Péptido inhibidor gástrico (GIP)
Bombesina	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
Vasopresina	Progesterona
Polipéptido pancreático	Neurotensina
Calcitonina	Colecistocinina
Neurotransmisores	Neurotransmisores
Agonistas alfa-adrenérgicos	Anticolinérgicos
Antagonistas beta-adrenérgicos	Antagonistas alfa-adrenérgicos
Anticolinesterásicos	Dopamina
Antagonistas del óxido nítrico	Agonistas beta-adrenérgicos
Fármacos colinérgicos	Agonistas del óxido nítrico
Otros	Otros
Metoclopramida	Nitratos y nitroprusiato
Domperidona y antiácidos	Prostaglandinas E_1, E_2, A_2, I_2
Cisaprida y cinitaprida	Diazepam
Prostaglandina F_{2a}	Bloqueadores de los canales del calcio
Serotonina	Morfina, meperidina, petidina
Proteínas de la dieta	Teofilina
Indometacina	Encefalinas Mu y Kappa
Encefalinas sigma y delta	Cafeína, tabaco y pipermín
	Grasa de la dieta, chocolate, alcohol

consigue gracias al cierre velopalatino y epiglótico junto con la relajación del EES. Ésta se produce al menos debido a dos situaciones que ocurren simultáneamente. En primer lugar, un descenso considerable de la presión basal dirigida por los centros bulbares y, en segundo lugar, un movimiento anterior y ascendente del cartílago hioides mediado por la contracción del músculo genihioideo.

Una deglución induce en circunstancias normales una onda peristáltica que a partir de la musculatura estriada proximal recorre el cuerpo esofágico hasta la musculatura lisa distal a una velocidad aproximada de 2 a 5 cm/s (peristaltismo primario). Este fenómeno se produce gracias a la contracción de la capa muscular circular con una latencia creciente en sentido caudal. La presión generada en el extremo proximal esofágico requiere alrededor de 8 a 10 segundos para alcanzar la parte distal y tiene una duración máxima de 7 segundos. La velocidad de transmisión de la contracción peristáltica es diferente según el nivel del cuerpo esofágico. Así, en el tercio proximal es de 3 a 3.5 cm/s, y aumenta distalmente a 5 cm/s para volver a disminuir en la región más distal a 2 cm/s.

La inhibición deglutoria es un fenómeno característico esofágico consistente en la detención de la onda peristáltica primaria en el caso de efectuar degluciones repetidas con un corto intervalo entre las mismas (menos de 5 segundos) debido a la refractariedad de la musculatura esofágica, que puede alcanzar hasta los 10 segundos, y a los impulsos nerviosos inhibitorios procedentes del centro de la deglución.

Las contracciones peristálticas esofágicas en ausencia de deglución previa se denominan peristaltismo secundario o aclaramiento esofágico. Este proceso ocurre debido a la distensión de las paredes esofágicas, se puede iniciar a cualquier nivel del esófago y su función principal sería el vaciamiento de los restos de una deglución previa o del material intraesofágico procedente de otro origen, como por ejemplo del estómago en el caso del reflujo gastroesofágico. Este tipo de contracciones puede provocarse experimentalmente mediante la distensión de un balón intraesofágico en el tercio medio o superior esofágico. El control del peristaltismo secundario depende de factores miógenos y neurógenos locales, ya que esta función no desaparece con la desnervación extrínseca.

Otro tipo de contracciones esofágicas son las denominadas ondas terciarias o peristaltismo terciario. Éstas se caracterizan por ser no propulsivas y pueden ser desencadenadas por la deglución o de forma espontánea. Pueden ser únicas, aisladas o segmentarias. Se desconoce su función, aumenta su incidencia con la edad y, aunque pueden ser encontradas en sujetos normales, en general son patológicas.

REGULACIÓN DE LA MOVILIDAD ESOFÁGICA

El control del peristaltismo a nivel del cuerpo esofágico es un proceso complejo. Las contracciones peristálticas del tercio superior esofágico son originadas a partir de

neuronas motoras cuyos cuerpos celulares están situados en el núcleo ambiguo del nervio vago y que inervan directamente el músculo esquelético esofágico. El esófago presenta una red neural intramural a lo largo de toda su longitud, similar a la que presentan otros segmentos del tubo digestivo, entre la capa circular y longitudinal muscular que se denomina plexo mientérico. El comportamiento exacto de este plexo a nivel del músculo estriado aún no es bien conocido y se cree que a este nivel el peristaltismo tras la deglución se inicia por activación directa de la vía vagal, ya que se ha demostrado que la vagotomía cervical bilateral en animales de experimentación suprime el peristaltismo en esta zona, algo que no sucede a nivel del músculo liso.

El comportamiento del plexo mientérico a nivel del músculo liso esofágico está más estudiado hasta el momento. Existen al menos dos tipos de vías efectoras en el plexo mientérico esofágico; ambas tienen su origen en el núcleo motor dorsal del vago y establecen sinapsis al nivel de las células ganglionares de dicho plexo. En primer lugar, una vía colinérgica excitatoria que determina la contracción de ambas capas musculares gracias a receptores muscarínicos (M2 o M3) y, en segundo lugar, una vía inhibitoria no adrenérgica y no colinérgica que afecta predominantemente a la capa muscular circular y donde el neurotransmisor implicado sería el óxido nítrico. La oxido nítrico-sintetasa, enzima responsable de la formación de este neurotransmisor, ha podido ser localizada a lo largo de todo el tubo digestivo gracias a métodos histoquímicos, y se ha demostrado que ciertos inhibidores específicos de la actividad del óxido nítrico tales como el N-omega-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) o la NG-nitro-L-arginina (L-NNA) atenúan la hiperpolarización de las fibras musculares en preparaciones de laboratorio. La estimulación selectiva de las terminales excitatorias a nivel del plexo mientérico ocasiona la lenta despolarización de la membrana del músculo liso originando la contracción simultánea de las capas circular y longitudinal de la musculatura esofágica. Esta respuesta se lleva a cabo por la vía colinérgica y puede ser suprimida por la atropina. De igual manera, la estimulación selectiva de las neuronas intramurales inhibitorias provoca la lenta hiperpolarización de las fibras musculares lisas seguida de una despolarización transitoria. La aplicación de un estímulo al nivel de las fibras musculares lisas provoca una respuesta simultánea en toda la fibra denominada "respuesta en on" durante dicha estimulación asociada con relajación. Después de ésta, aparece otra contracción ("respuesta en off"), asociada con una contracción, resistente a la atropina y sensible a los inhibidores del óxido nítrico, cuya velocidad de propagación es similar a la del peristaltismo y que aparece con una latencia progresivamente mayor (Fig. 56-3).

La contracción del músculo liso esofágico aparece después de una inhibición neurogénica antecedente. El tiempo que se requiere para que se realice esta contracción (período de latencia) es cada vez más largo en sentido caudal. Esto explicaría las contracciones peristálticas secuenciales en la musculatura lisa esofágica.

No obstante, esta serie de experimentos sobre la estimulación directa de los plexos intramurales no debe ser considerada totalmente fisiológica, dado que en el peristaltismo intervienen diversas interacciones neurofisiológicas complejas. La deglución provoca una contracción coordinada a todos los niveles del esófago. Estos acontecimientos, junto con los acaecidos a nivel bucofaríngeo y con la coordinación del denominado "centro de la deglución" en el cerebro, permiten el desarrollo normal del peristaltismo. El centro de la deglución es un término fisiológico que describe un complejo sistema de interneuronas excitatorias e inhibidoras que desarrollan una serie de estímulos (excitadores o inhibidores) sobre las neuronas motoras que inervan los músculos que participan en la deglución. Se ha denominado a este complejo generador de patrón de la deglución, debido a que una vez activado

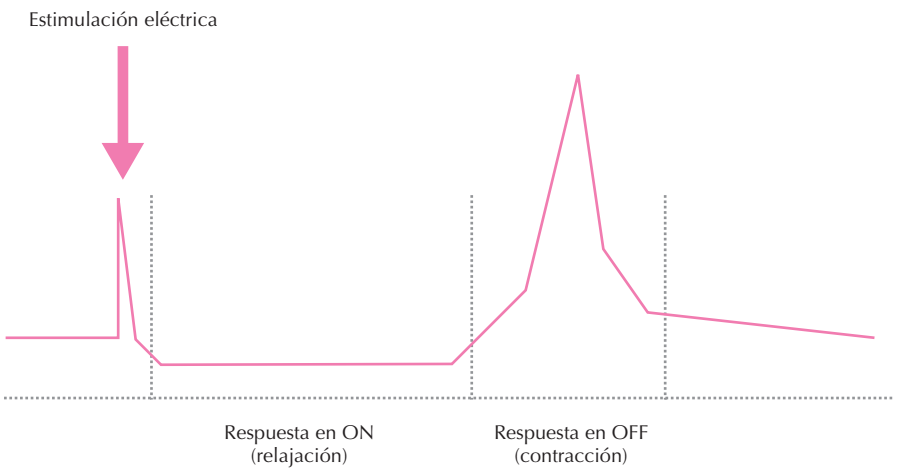


Figura 56.3. Respuesta de la fibra muscular lisa esofágica a la estimulación eléctrica.

se desarrolla la secuencia completa sin necesidad de nuevos estímulos sensitivos. Los neuromediadores involucrados en este centro no están bien identificados, si bien se ha implicado a la sustancia P, la oxitocina y la ADH como posibles activadores, y al GABA, la dopamina, la noradrenalina, la encefalina y la somatostatina como posibles inhibidores. La actividad del centro de la deglución está íntimamente ligada con otros centros medulares como el respiratorio o el cardiovascular, y permite una estrecha integración con otras actividades reflejas.

OTRAS FUNCIONES ESOFÁGICAS

El eructo o reflujo gastroesofagofaríngeo es una actividad fisiológica refleja que sucede tras la distensión gástrica con gas. Se produce en primer lugar una relajación transitoria del EEI mediada posiblemente por un reflejo colinérgico que permite el paso del gas al esófago inferior. Cuando se limita a este nivel, se desencadena una onda peristáltica secundaria que lo devuelve al estómago, constituyendo un reflujo gaseoso esofagogástrico. Si el gas avanza hasta el esófago superior, se produce una inhibición refleja del EES que permite su salida a la cavidad bucofaríngea, constituyendo el eructo.

El vómito es un acto reflejo que requiere la participación de múltiples actos motores en los que intervienen el esófago y sus esfínteres. Tras la aparición de una actividad peristáltica retrógrada gástrica y junto con la contracción de la musculatura abdominal se produce una relajación del EEI que permite el paso del contenido gástrico al esófago para finalmente relajarse el EES de forma coordinada con la detención de la respiración para permitir la salida del contenido al exterior.

BIBLIOGRAFÍA

Álvarez Sánchez A, Díaz-Rubio M. Estructura muscular del tubo digestivo. En: Díaz-Rubio M (ed.). *Trastornos motores del aparato digestivo*. Madrid, Panamericana, 1996; 3-8.

Castell DO. Anatomy and physiology of the esophagus and its sphincters. En: Castell DO, Castell JA (eds.). *Esophageal motility testing*. 2a Ed. Norwalk, Appleton and Lange, 1994; 13-26.

Goyal RK, Sivarao DV. Anatomy and physiology of swallowing and esophageal motility En: Castell DO (ed.). *The esophagus*. 3a Ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 1-32.

Kumar D. Gross morphology of the gastroeintestinal tract. En: Kumar D, Wingate D, (eds.). *An illustrated guide to gastrointestinal motility*. Edimburgh, Churchill Livingstone, 1993; 3-9.

Mearin Manrique F. Patrones motores del tubo digestivo. Motilidad digestiva e interdigestiva. CMMI. En: Díaz-Rubio M, (ed.). *Trastornos motores del aparato digestivo*. Madrid, Panamericana, 1996; 17-21.

Rey Díaz-Rubio E, Díaz-Rubio M. Anatomía funcional del esófago. En: Díaz-Rubio M, (ed.). *Trastornos motores del aparato digestivo*. Madrid, Panamericana. 1996; 25-31.

Capítulo 57

El estómago

Antonio Ruiz de León San Juan, Concepción Sevilla Mantilla
y Julio A. Pérez de la Serna y Bueno

- Anatomía funcional del estómago
- Secreción de jugo gástrico
- Barrera mucosa gástrica
- Comportamiento motor del estómago
- El vómito
- Bibliografía

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL ESTÓMAGO

El estómago es la porción más dilatada del tubo digestivo. Interpuesto entre el esófago y el duodeno, tiene forma de "J", con una capacidad variable entre 1500 y 2000 cc en el adulto.

Las funciones del estómago consisten en: 1) servir como depósito a los alimentos durante la ingesta, 2) facilitar la digestión de los alimentos mediante la secreción de ácido clorhídrico y la pepsina, 3) mezclar y triturar los alimentos hasta reducir el tamaño de las partículas, 4) proporcionar una regulación de la salida del quimo hacia el intestino delgado que permita continuar la digestión y la absorción, 5) intervenir en el control del apetito y el hambre, 6) disminuir la flora bacteriana que alcanza el intestino delgado, evitando el sobrecrecimiento de gérmenes, 7) participar en la hematopoyesis, mediante la secreción de factor intrínseco, y 8) proteger su mucosa de la secreción clorhidropéptica y del jugo duodenal, mediante el mantenimiento de una barrera mucosa intacta.

El estómago clásicamente ha sido dividido en cinco regiones anatómicas (Fig. 57.1): el *cardias,* que es la porción gástrica próxima a la unión esofagogástrica y mide unos 4 cm; el *fundus,* o *fórnix*, constituido por la parte de estómago con forma de cúpula situada a la izquierda del cardias; el *cuerpo,* que es la porción más grande y se extiende hasta el nivel de la *incisura angularis* o punto de la curvatura menor situado a 1/3 de distancia del píloro; el *antro,* que es la porción más distal y horizontal del estómago y se extiende desde la *incisura angularis* hasta el píloro. El píloro es la porción de estómago más distal y tubular; con una longitud de unos 2.5 cm constituye la puerta de comunicación del estómago con el duodeno. Desde el punto de vista fisiológico cada una de estas regiones tiene funciones diferentes en relación con la estructura y la secreción de las glándulas de la capa mucosa.

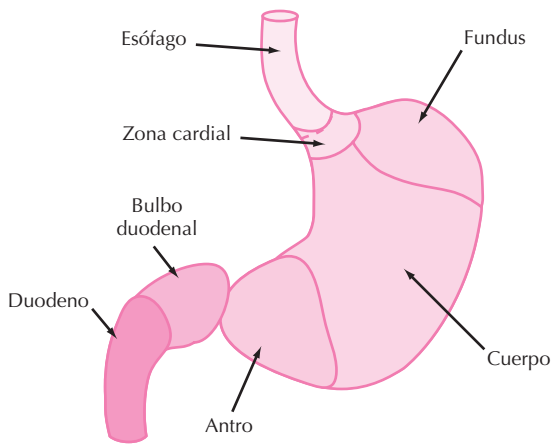


Figura 57.1. Esquema representativo de las cinco regiones anatómicas en las que se divide el estómago.

Capa mucosa

La mucosa gástrica tapiza por completo la cara interna del estómago. Está formada, como el resto del tubo digestivo, por tres capas: mucosa, submucosa y *muscularis mucosae*.

La mucosa gástrica es gruesa y forma en reposo pliegues más o menos marcados. En función de la localización se divide en: cardial, funducorporal o acidopéptica y antral. La mucosa cardial está revestida por epitelio cúbico simple y sus glándulas producen fundamentalmente moco. La mucosa de las zonas fúndica y corporal ocupa la mayor parte del estómago, con una extensión más baja y oblicua que el límite clásico entre el cuerpo y el antro. Las glándulas en esta área son rectas y largas, y pueden ser divididas en tres zonas: a) el cuello, recubierto de células mucosas cuboideas, b) el cuerpo, en el que predominan las células parietales u oxínticas que producen ácido clorhídrico y factor intrínseco y c) la base, en la que existe mayor número de células principales o cimógenas, productoras de pepsinógeno, que en medio ácido se transformará en pepsina. La mucosa antral, en la zona más distal del estómago, es rica en células endocrinas, entre las que destacan sobre todo las células G productoras de gastrina (Fig. 57.2).

Capa muscular o motora

A diferencia del resto del tubo digestivo, en el estómago se distinguen 3 capas, de las cuales sólo una de ellas, la *circular* o interna, es completa. La capa *longitudinal* es la más superficial y está formada por fibras antropilóricas. Entre las anteriores se dispone una serie de fibras *oblicuas* que, con forma de horquilla, se sitúan a horcajadas sobre la incisura cardial, cubriendo parcialmente la pared anterior y posterior del cuerpo gástrico, sin llegar al antro.

A nivel del píloro se produce un aumento del grosor de la capa circular con entrecruzamiento de las fibras circulares y longitudinales formando una especie de red delimitada por numerosos septos fibrosos. De esta forma se logra una separación funcional de la actuación gástrica y la duodenal.

Desde el punto de vista funcional se consideran en el estómago dos regiones distintas: el fundus, que actúa como un reservorio, y el antro, que mediante sus contracciones consigue la trituración del alimento y, actuando de forma coordinada con el duodeno, regula la velocidad de vaciamiento.

Inervación gastroduodenal

El estómago está ricamente inervado por fibras intrínsecas y extrínsecas. Las primeras se organizan en dos plexos: el plexo mientérico de Auerbach, que es el más desarrollado y se sitúa entre el estrato muscular longitudinal y el circular, y el plexo de Meissner, situado en la submucosa. Con técnicas immunocitoquímicas han sido

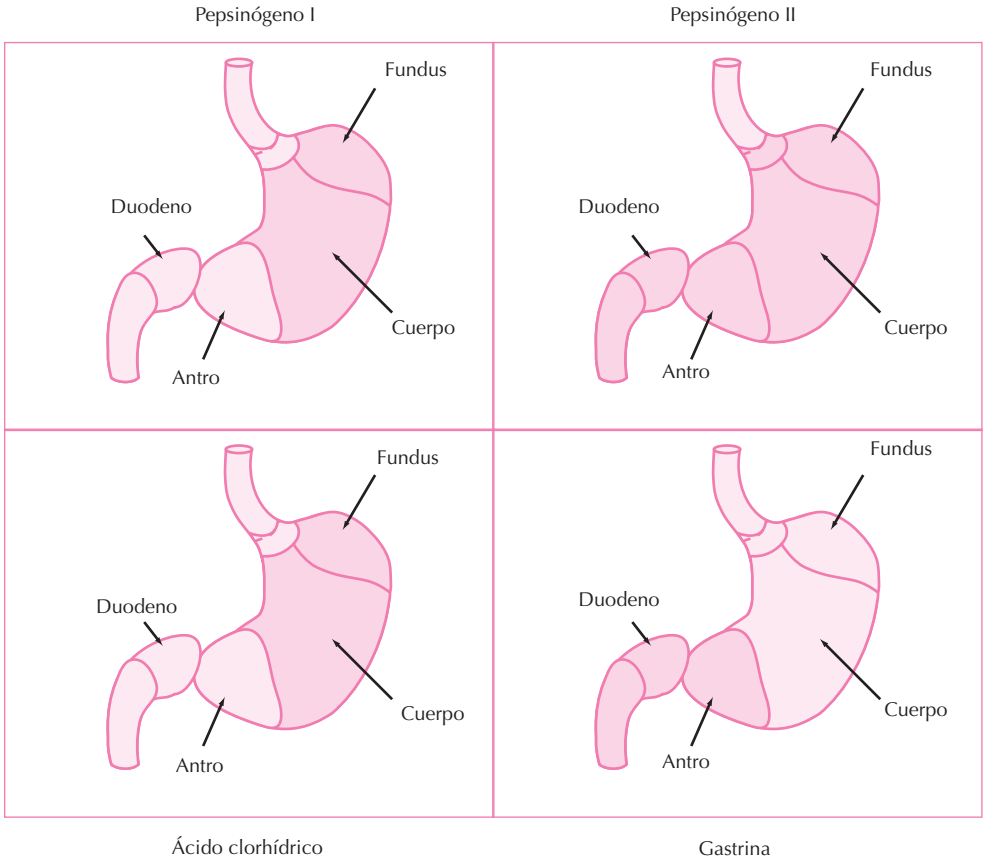


Figura 57.2. Distribución de las diferentes áreas de secreción de la mucosa gástrica.

aislados a este nivel numerosos neuromediadores (acetilcolina, noradrenalina, VIP, sustancia P, encefalina), que en parte provienen de las terminaciones de las fibras extrínsecas y en parte son sintetizados *in situ*.

La inervación gástrica extrínseca está constituida por ramas del nervio vago y del simpático que provienen del plexo celíaco. La mayor parte de las fibras vagales son aferentes y conducen impulsos originados en receptores identificados experimentalmente (p. ej., receptores sensibles a la distensión de las paredes y receptores sensibles a cambios de temperatura).

Las fibras vagales eferentes son en parte colinérgicas con acción excitadora sobre la musculatura y en parte no adrenérgicas - no colinérgicas, con acción inhibidora.

Asimismo, el simpático celíaco consta de fibras aferentes y de fibras eferentes con carácter principalmente inhibidor.

Vasos y linfáticos gastroduodenales

El estómago es un órgano profusamente vascularizado. El aporte arterial llega por ramas del tronco celíaco (arterias hepática, gástrica izquierda y esplénica) y de la mesentérica superior, intercomunicándose entre sí. Se forman así las arcadas arteriales que ocupan ambas curvaturas. De ellas parten las colaterales intramurales que penetran en el espesor del órgano para formar una tupida red submucosa de la que salen los vasos hacia la capa mucosa. En el estómago existen numerosas anastomosis arteriovenosas, que juegan un importante papel en la regulación de la circulación de la mucosa. El estímulo vagal aumenta el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, mientras que la activación del esplácnico reduce el flujo mediante vasoconstricción.

La distribución del sistema venoso es similar y coincidente con el arterial, drenando en la vena porta o en sus tributarias (esplénica o mesentérica superior).

El drenaje linfático presenta una distribución similar, y forma un rico plexo submucoso que se entremezcla con el vascular, para terminar desembocando en los ganglios linfáticos celíacos, desde donde la linfa drenará hacia el conducto torácico a través de la cisterna del quilo.

SECRECIÓN DE JUGO GÁSTRICO

La composición de la secreción gástrica varía considerablemente a lo largo de las 24 horas del día en función de los estímulos a los que se encuentre sometida en ese momento (alimentos, estímulos centrales, actividad motora intestinal y ritmo circadiano).

El jugo gástrico contiene principalmente ácido clorhídrico, pepsinógeno I y II, factor intrínseco, iones (sodio, potasio, bicarbonato, cloro) y moco, junto con saliva deglutida y contenido duodenal refluido.

Secreción de ácido clorhídrico y regulación de la célula parietal

La **síntesis y secreción de ácido clorhídrico** en las células parietales (Fig. 57.2) es impulsada por la enzima específica H^+/K^+-ATPasa, que intercambia hidrógeno (H^+) por potasio (K^+) con un elevado consumo de energía, procedente de la fosforilación oxidativa de la glucosa y los ácidos grasos para producir ATP. Durante la secreción, por cada H^+ se produce un ión hidroxilo intracelular (OH^-). Por acción de la enzima anhidrasa carbónica se une al CO_2 para formar CO_3H_2, que posteriormente se disocia en (H^+) y ($C0_3H^-$), alcanzando la superficie de la mucosa y difundiéndose en la sangre. Tanto la anhidrasa carbónica como la H^+/K^+-ATPasa se encuentran situadas en la superficie externa de las microvellosidades de las células parietales.

La secreción de la célula parietal se regula a través de tres vías distintas que liberan diferentes mensajeros químicos que estimulan la secreción de ácido (Fig. 57.3): a) la acetilcolina presente en los nervios postganglionares de la pared del estómago, b) la gastrina y c) la histamina, liberada por los mastocitos.

Los receptores están localizados en la membrana basolateral de esta célula. En sentido contrario las prostaglandinas inhiben la secreción de ácido actuando sobre otro receptor específico. La histamina estimula la producción de AMPc, mientras que las prostaglandinas la inhiben. La gastrina y la acetilcolina actúan a través de los canales del calcio (aumentando el Ca del citoplasma), y de la proteína-cinasa C. La secreción de ácido puede inhibirse bloqueando los receptores de la histamina, de la gastrina o de la acetilcolina, por activación del receptor de la prostaglandina o por inhibición de la bomba de protones.

Los pepsinógenos son precursores inactivos de la pepsina que son segregados por las células cimógenas o principales en las glándulas de la mucosa gástrica. El pepsinógeno I es segregado por las células glandulares de la mucosa del fundus o cuerpo gástrico (Fig. 57.2). Se detecta en el suero y se elimina por la orina como uropepsinógeno, a diferencia de otras fracciones. Su secreción es paralela a la de hidrogeniones por las células parietales. El pepsinógeno II se segrega tanto en el fundus y el cuerpo como en el antro, el cardias y el duodeno proximal. El estímulo colinérgico provoca la secreción de pepsinógeno I, mientras que la alimentación da lugar a la liberación de pepsinógeno I y II.

El **factor intrínseco** es una glucoproteína segregada por las células parietales, de forma paralela a como se elimina al ácido clorhídrico y siguiendo sus mismos estímulos. No obstante, su secreción disminuye a pesar de que continúe la secreción ácida durante más tiempo en el período digestivo. Se degrada rápidamente en contacto con la pepsina en la luz del estómago. Es necesario para la absorción en el íleon de la vitamina B_{12}, con la cual se une previamente como paso indispensable. El jugo gástrico puede contener las glucoproteínas de los grupos sanguíneos (grupos A, B, AB) o no contenerlas (grupo 0). La presencia o ausencia de unas u otras está determinada genéticamente y puede tener implicaciones patológicas.

Regulación de la secreción de jugo gástrico

La secreción gástrica se divide artificialmente con fines didácticos en etapas, que se suelen estudiar por separado aunque realmente se superponen.

Secreción basal de jugo gástrico

Durante la etapa basal, en el período interdigestivo, se segrega jugo gástrico continuamente en pequeña cantidad. La secreción basal de ácido es mayor en los hombres que en las mujeres y presenta un ritmo circadiano con un máximo a las 24 horas y un mínimo a las 7 horas. La vía vagal juega un importante papel en estas variaciones, ya que la atropina y la vagotomía la suprimen. Las situaciones de

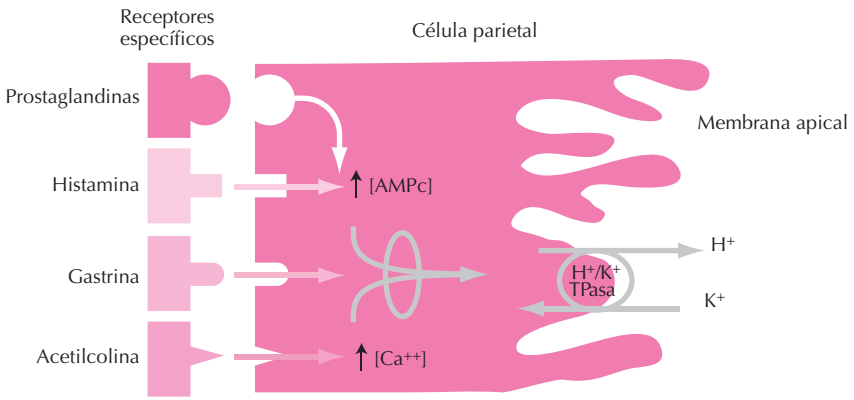


Figura 57.3. Regulación de la secreción ácida en las células parietales.

tensión emocional pueden aumentar considerablemente la secreción.

Secreción bajo el estímulo de los alimentos

a) **fase cefálica:** La visión, el olor, el sabor o simplemente el recuerdo de los alimentos que nos gustan pone en marcha un estímulo que, procedente del sistema nervioso central a través del nervio vago, estimula la secreción de jugo gástrico. Se estima que entre el 30% y el 50% de la respuesta ácida se produce a través de esta vía. La fase cefálica se estudia en seres humanos mediante una técnica de comida ficticia, en la que el sujeto ve, huele, gusta e incluso mastica pero no deglute los alimentos.

Esta estimulación puede ser bloqueada mediante la administración de atropina o tras una vagotomía. La estimulación vagal produce un aumento de la secreción de ácido al potenciar la liberación de gastrina e inhibir la secreción de somatostatina antral.

b) **fase gástrica:** La distensión de las paredes del estómago por la llegada de los alimentos produce la activación de los receptores de estiramiento y la puesta en marcha de reflejos vagovagales e intragástricos cortos. La observación que indica que la vagotomía reduce la respuesta ácida a la distensión en más del 80% sugiere un importante papel en el control de la secreción ácida durante esta fase. La respuesta a la distensión de la secreción ácida se puede estudiar en seres humanos mediante el inflado de un balón dentro de la cavidad gástrica.

Tanto el pH como la composición de los alimentos modifican la secreción gástrica. El aumento del pH intraluminal gástrico por la comida estimula la secreción de gastrina, al igual que las proteínas. Por otro lado, los aminoácidos y péptidos de esas mismas proteínas son en sí mismos secretagogos mucho más potentes que las proteínas de la alimentación.

La presencia de grasas en el estómago por el contrario produce una inhibición de la secreción ácida. En estos mecanismos parecen participar activamente las terminaciones nerviosas intramurales colinérgicas y no colinérgicas y la somatostatina, junto con varios péptidos intestinales (PIG, glucagón, PIV, colecistoquinina). La fase gástrica es responsable del 40-50% de la secreción ácida en cada comida.

c) **fase intestinal:** Al igual que en el estómago, en el intestino delgado la llegada de los alimentos pone en marcha una serie de mecanismos de retroalimentación que estimulan o inhiben la secreción ácida.

El intestino proximal también contiene células que liberan gastrina en respuesta a los estímulos de los alimentos; la gastrina alcanza las células parietales a través de la circulación. Los aminoácidos liberados en el proceso de la digestión son potentes estimuladores directos de las células productoras de gastrina. Se estima que el 5% de la respuesta ácida se produce en esta fase de la digestión.

A medida que el proceso de la digestión avanza, aumentan los mecanismos de retroalimentación negativos o inhibidores. La llegada a la segunda porción duodenal de soluciones hiperosmolares o de material ácido inhibe la secreción ácida por las células parietales. Por otra parte, a través de varios péptidos intestinales (secretina, PIG, enteroglucagón, etc.) el intestino delgado regula el proceso final inhibiendo la secreción ácida del estómago.

BARRERA MUCOSA GÁSTRICA

Una de sus características más importantes de la mucosa gástrica es su capacidad para resistir las agresiones del ácido clorhídrico y la pepsina, así como de sustancias exógenas. Los mecanismos responsables de la defensa de la mucosa se pueden dividir en dos grandes apartados: 1) factores extrínsecos a la mucosa (flujo sanguíneo, secreción de moco y bicarbonato) y 2) factores intrínsecos de la mucosa (restitución celular inmediata, capacidad cicatrizante, permeabilidad mucosa a los H^+ y otros).

a) *Secreción de moco*: Desde el punto de vista químico y estructural, las glucoproteínas que componen el moco gástrico presentan una estructura típica con un núcleo proteico, unidas por puentes disulfuro, cadenas laterales constituidas por hidratos de carbono, principalmente del tipo hexosamina. La viscosidad es una de las principales características del moco y se explica por la polimerización de estas moléculas, constituyendo un gel viscoso con un 5% de glucoproteínas y un 95% de agua. La disminución en la concentración de glucoproteínas y el déficit en la síntesis de las mismas conduciría a una disminución de la viscosidad. El espesor del moco es otra de las circunstancias constantes, se ha calculado que es de 5 mm y recubre la superficie mucosa del estómago. Todavía no existe ningún sistema que permita medir la cuantía de renovación o la producción constante de moco por las células específicas de la mucosa del estómago, pero se considera que debe ser suficientemente elevada como para poder ejercer la protección.

b) *Secreción de bicarbonato*: Se ha demostrado secreción de bicarbonato por parte de las células epiteliales en las mucosas oxíntica, pilórica y duodenal. La defensa de la mucosa gástrica depende en gran medida de la capa de moco-bicarbonato que cubre por completo la superficie interna del estómago.

El cálculo de la secreción de bicarbonato varía ampliamente en función del método utilizado. El estímulo vagal, así como los agentes colinérgicos y determinadas prostaglandinas, se comportan como favorecedores de la secreción de bicarbonato.

c) *Barrera bicarbonato-moco*: La actuación conjunta de estos factores potencia la acción independiente de cada uno de ellos. Su principal función es prevenir la acción de los H^+ sobre la mucosa. La disposición en una estructura tridimensional de sus glucoproteínas produce una fase inmóvil interpuesta entre el bicarbonato secretado por la pared y el jugo gástrico, de tal manera que el ácido que difunde a su través es neutralizado dentro de esta capa de

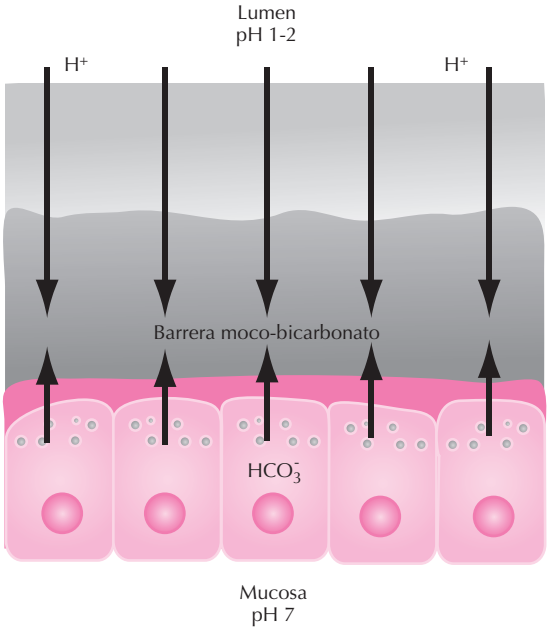


Figura 57.4. La mucosa gastroduodenal está recubierta por una barrera contra la difusión del H^+ y la pepsina.

moco por el bicarbonato. Como consecuencia se establece un gradiente de pH en el interior de la capa de moco (Fig. 57.4). El pH en la luz del estómago humano estimulado es de 2, mientras que por debajo de la capa de moco el pH llega a ser de 7. El moco actuaría a modo de soporte, facilitando la neutralización continua de los hidrogeniones e impidiendo el paso de moléculas de mayor tamaño del tipo de la pepsina. La degradación continua por esta enzima proteolítica obliga a su síntesis continuada.

Las prostaglandinas participan activamente en el mantenimiento del gradiente de pH de la capa de moco, como se demuestra al inhibir su síntesis administrando antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tras lo cual se altera significativamente este gradiente.

d) *Capacidad de regeneración del epitelio* (restitución rápida): La capacidad de regeneración de la mucosa es un mecanismo activo y continuo y sólo modificado en presencia de circunstancias patológicas. Tras una agresión aguda se activa rápidamente (probablemente en menos de una hora) un proceso de reparación que se suele completar entre 12 y 48 horas después. El restablecimiento precoz de la continuidad epitelial se lleva a cabo mediante la migración de las células viables de las áreas adyacentes o inmediatamente inferiores a la zona dañada.

Para que se produzca una reepitelización correcta se precisa una vascularización adecuada, la existencia de un pH intraluminal superior a 4, junto con la participación de las prostaglandinas y de la acción trófica de la gastrina sobre la mucosa.

e) *Flujo sanguíneo de la mucosa*: Una correcta perfusión sanguínea, junto con un adecuado equilibrio ácido-básico plasmático, facilitan la reepitelización y la rápida eliminación de los diversos agentes nocivos para la mucosa. La disminución de flujo sanguíneo conduce a un déficit de aporte energético de glucosa e hipoxia relativa, lo que reduce el potencial metabólico, la síntesis de moco y de resistencia de la mucosa.

f) *Mecanismos de citoprotección mediados a través de prostaglandinas*: Las prostaglandinas se originan a partir de los fosfolípidos de la capa bilipídica de la membrana celular. Tienen efecto directo sobre la mucosa, incrementando la secreción de moco y bicarbonato, a la vez que aumentan el flujo sanguíneo por efecto vasodilatador.

COMPORTAMIENTO MOTOR DEL ESTÓMAGO

Al igual que en otras áreas del tubo digestivo, el control de la motilidad gástrica se realiza desde cuatro niveles, miogénico, neurogénico, paracrino y endocrino.

En el comportamiento motor del estómago se pueden distinguir dos patrones claramente diferenciados: la actividad relacionada con la ingesta y el patrón interdigestivo.

Actividad motora prandial y posprandial del estómago

Con la ingesta se ponen en marcha en el estómago dos procesos fundamentales: la adaptación al contenido y el vaciamiento gástrico. Simultáneamente en el intestino delgado se produce la interrupción del complejo motor migratorio.

Acomodación fúndica y actividad antropilórica

La acomodación gástrica a los incrementos de volumen es la denominada relajación adaptativa, se produce en el estómago proximal de forma refleja y consiste en una rápida relajación del fundus en respuesta a los incrementos de volumen, que permite almacenar el alimento sin que aparezcan aumentos significativos de la presión intragástrica. En el fundus también se producen contracciones tónicas que son responsables de un gradiente de presión que empuja el contenido hacia el antro.

De forma simultánea en la porción distal del estómago se detiene el patrón motor interdigestivo, y en respuesta a los estímulos del marcapasos gástrico, situado en la curvatura mayor del cuerpo del estómago, comienzan a aparecer complejos de contracciones peristálticas con una frecuencia de 3 contracciones por minuto, que se propagan distalmente aumentando en amplitud y velocidad hacia el píloro, que en ese momento se encuentra relativamente abierto y permite el paso de líquidos y de pequeñas partículas. Cuando la contracción del antro se aproxima al píloro, éste se cierra, provocando la retropropulsión del contenido hacia la constricción anular antral, fragmentando y mezclando de esta forma las partículas de las sustancias ingeridas (Fig. 57.5).

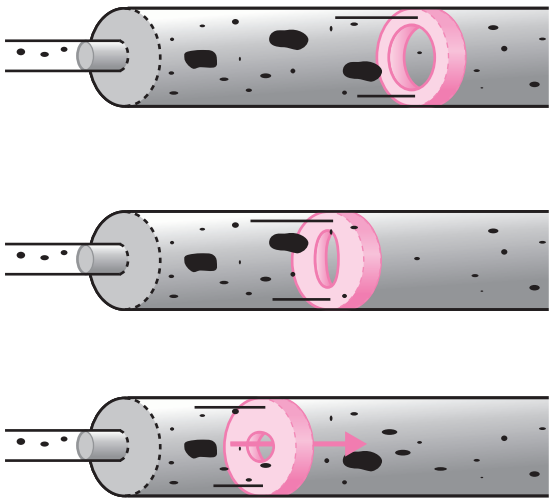


Figura 57.5. Mecanismo de trituración, mezcla y filtrado de los alimentos. La contracción antral comprime los alimentos contra el píloro, que se encuentra en esos momentos parcialmente cerrado. Sólo una pequeña parte pasa al duodeno, y el resto es retropropulsado al estómago proximal.

Con esta secuencia de movimientos se regula además el vaciamiento gástrico, ya que la acción integrada antroduodenal permite y limita el paso al duodeno sólo de partículas menores de 2 mm y entre 1 y 4 mL por contracción.

El duodeno también influye en la motilidad del píloro, de tal manera que cuando la concentración de hidratos de carbono, grasa o proteínas en el duodeno es alta, se producen contracciones fásicas que cierran el píloro de forma transitoria evitando la sobrecarga de alimentos ricos en calorías en el intestino delgado.

Regulación del vaciamiento gástrico

Un ritmo adecuado del vaciamiento gástrico es fundamental para lograr que no se sobrepase la capacidad de absorción de la mucosa intestinal.

El patrón de vaciado de líquidos y sólidos difiere. Así, mientras que el vaciamiento de líquidos sigue una curva exponencial (con excepción de las grasas líquidas, que se comportan en cuanto a vaciamiento de forma similar a los sólidos), el vaciamiento de sólidos presenta, tras un período inicial de escaso paso de nutrientes al duodeno, un patrón de vaciamiento lineal.

El vaciamiento gástrico es un proceso complejo regulado por la acción coordinada antroduodenal, en la cual el antro, el píloro y el duodeno actúan como una unidad funcional.

La velocidad del vaciamiento está regulada por mecanismos de retroalimentación a partir de receptores gástricos y del intestino delgado con participación del sistema nervioso central y autónomo, así como con la intervención de varias hormonas gastrointestinales (colecistoquinina, gastrina, etc.), y en este proceso la composición fisicoquímica de los alimentos juega un papel muy importante.

Reflejos nerviosos

La llegada de los alimentos al duodeno desencadena múltiples reflejos nerviosos que se inician en la pared duodenal y finalizan en el estómago. Estos reflejos pueden seguir tres vías: 1) directa desde el duodeno al estómago a través del plexo mientérico; 2) a través de nervios extrínsecos y ganglios simpáticos prevertebrales para regresar a través de fibras nerviosas simpáticas inhibidoras al estómago; y 3) a través de los nervios vagos hasta el tronco del encéfalo.

Todos estos reflejos retrasan el vaciado gástrico mediante la inhibición de la actividad motora antropilórica y el aumento del tono del esfínter pilórico.

Entre los agentes estimulantes más importantes de los reflejos enterogástricos se encuentran: el pH ácido del quimo, la distensión duodenal, la osmolalidad, la irritación de la mucosa duodenal y algunos productos de degradación de las proteínas y de las grasas.

Regulación hormonal del vaciamiento gástrico

En la velocidad del vaciamiento gástrico interviene una serie de hormonas gastrointestinales entre las que destacan la gastrina y la colecistoquinina.

La gastrina se libera por la mucosa antral en respuesta a la distensión de la pared gástrica y ante la presencia en el estómago de determinados alimentos como la carne. Entre sus funciones se encuentran la estimulación de la secreción de un jugo gástrico muy ácido y un moderado efecto estimulante de la función motora del área antropilórica.

La llegada al duodeno de diferentes tipos de alimentos y principalmente de las grasas estimula la liberación de diferentes hormonas (*colecistoquinina*, *secretina*, *péptido inhibidor gástrico*). De entre estas hormonas, la *colecistoquinina* parece ser la más potente. Esta hormona actúa bloqueando el aumento de la motilidad gástrica producido por la gastrina.

Regulación del vaciamiento gástrico por las características de la dieta

La densidad calórica, el volumen de la ingesta y el tamaño y la viscosidad de las partículas son factores que mantienen una relación inversamente proporcional a la velocidad de vaciado gástrico.

La Figura 57.6 muestra un esquema representativo de los diferentes elementos que intervienen en el comportamiento motor del estómago.

Actividad motora interdigestiva del estómago

Cuando han sido eliminados del estómago todos los restos de alimentos menos las partículas no digeribles

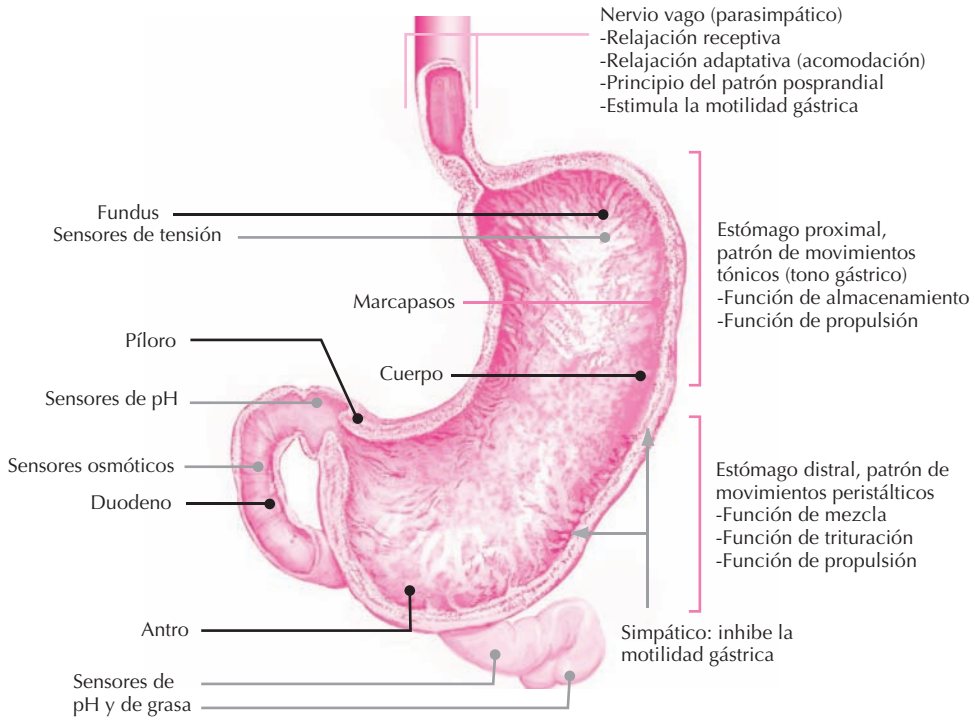


Figura 57.6. Esquema representativo de los diferentes elementos que intervienen en el comportamiento motor del estómago.

comienza un patrón motor caracterizado por: una discreta actividad de tipo tónico en el estómago proximal y una secuencia de fenómenos motores en la porción gástrica distal que se repite cada 2 horas aproximadamente. Cada uno de estos ciclos está formado por tres fases sucesivas; la fase I dura unos 40 minutos y se caracteriza por una ausencia casi completa de movimientos.

En la fase II, de unos 30 a 40 minutos de duración, se producen contracciones escasas e irregulares, que progresivamente se van haciendo más numerosas. En la fase III, de unos 10 minutos de duración, la frecuencia de sus contracciones es máxima (3 contracciones por minuto), es decir, cada onda lenta se acompaña de una despolarización completa y, por tanto, de una contracción muscular propagada distalmente. La función de este tren de contracciones propulsivas es facilitar el paso al duodeno de los restos no digeribles de un tamaño superior a 2 mm.

EL VÓMITO

Se define como la expulsión de forma brusca y rápida del contenido gástrico que se produce de forma retrógrada, desde el estómago hacia la boca. Debe ser diferenciado de otros síntomas, en ocasiones asociados, como las arcadas, las náuseas y la regurgitación. Puede ocurrir como respuesta tanto a situaciones patológicas como fisiológicas. Es un proceso complejo que incluye componentes voluntarios e involuntarios.

Fisiopatología

El vómito es el resultado de la coordinación e interacción de múltiples factores: musculares, humorales, neurales y mioeléctricos. El complejo mecanismo fisiopatológico no es bien conocido y su estudio está basado en investigaciones experimentales en animales.

Activadores del vómito

El vómito puede ser iniciado por estímulos que actúan en estructuras tanto del sistema nervioso central como periférico.

En el área postrema (una pequeña zona localizada en la superficie dorsal de la médula a ambos lados del cuarto ventrículo) se encuentra la denominada "zona gatillo quimiorreceptora". En esta área se han identificado diversos neurotransmisores (dopamina, serotonina, encefalinas, sustancia P). Es sensible a una amplia variedad de activadores neuroquímicos y es el punto de acción de muchos estímulos eméticos. La administración de múltiples fármacos (apomorfina, opiáceos, digoxina, algunos quimioterápicos, etc.), las alteraciones metabólicas, la radiación, la hipoxia, etc. inducen el vómito por la activación de esta área.

El sistema nervioso central es el origen de los vómitos producidos en diversas situaciones. Los vómitos originados por olores o sabores desagradables o estímulos visuales están mediados por vías cerebrales.

El núcleo vestibular del tronco del encéfalo activa el vómito ante los cambios rápidos de posición, en el vértigo de Ménière y en procesos laberínticos.

La activación del vómito también se produce en respuesta a muchos estímulos periféricos. Estos impulsos se transmiten por las vías aferentes vagales al tronco del encéfalo y al núcleo del tracto solitario, aunque algunas fibras van al área postrema o al núcleo motor dorsal del vago.

Los neurotransmisores que median la inducción del vómito son selectivos para cada uno de los diferentes puntos anatómicos de origen, por lo que su conocimiento es de ayuda para la realización de un tratamiento correcto. Los trastornos laberínticos estimulan los receptores vestibulares muscarínicos M1 e histamínicos H1. Los estímulos vagales aferentes gastroduodenales activan los receptores de la serotonina 5-HT3 y el área postrema, rica en receptores de la dopamina D2, muscarínicos M1, histamínicos H1, serotoninérgicos 5-HT3 y vasopresinérgicos.

Coordinación neural del vómito

Una vez que se ha producido el estímulo para el inicio del vómito la coordinación central del mecanismo del vómito se produce en múltiples puntos del tronco del encéfalo. Aunque inicialmente se pensaba que el vómito estaba coordinado por un único centro situado en la formación reticular del tronco del encéfalo, estudios posteriores han demostrado que no existe un único "centro del vómito" y que éste se distribuye en varios núcleos o centros que son capaces de iniciar el vómito, entre ellos el núcleo dorsal del vago, el núcleo ambiguo y los núcleos respiratorios.

Una vez que el estímulo se ha producido se inicia una serie de reacciones automáticas de los músculos somáticos y viscerales para provocar el acto del vómito. Así**,** durante el período de expulsión del vómito se produce una contracción de los músculos abdominales que son coordinados con la actividad de los músculos intercostales, junto con los de la laringe y faringe. La alta presión intratorácica e intraabdominal facilita la expulsión del contenido gástrico. La propulsión oral del vómito se facilita por la elevación del hueso hioides y la laringe para mantener el esfínter esofágico superior abierto. El cierre de la glotis previene la aspiración pulmonar del contenido y la elevación del paladar blando cierra la entrada posterior a las fosas nasales. Además, en el ámbito del intestino se produce un complejo contráctil retroperistáltico (contracción retrógrada gigante) que empieza en el intestino medio y se propaga al estómago causando la expulsión oral del contenido intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

Del Valle J. Úlcera péptica y trastornos relacionados. En: *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 15ª ed. Vol 2. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana, 2002; 1926-1946.

Feldman M. Gastric secretion. En: Sleisenger MH, Fordtran JS. *Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 7th ed. Vol. 1. Philadelphia, Saunders, 2002; 715-731.

Hasler WL. Approach to the patient with nausea and vomiting. En: Yamada T. *Textbook of Gastroenterology*. 4th ed. Vol 1. Philadelphia, Lippincott Williams, 2003; 760-780.

Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med* 2001; 111(8A): 106S-112S.

Lee M. Nausea and vomiting. En: Sleisenger MH, Fordtran JS. *Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 7th ed. Vol. 1. Philadelphia, Saunders, 2002; 119-130.

Rees WDW, Turnberg LA. Mechanisms of gastric mucosal protection: a role for the mucus-bicarbonate barrier. *Clin Sci* 1982; 62: 43-348.

Sáinz Samitier R, Saperas Franch E, Piqué Badía JM. Enfermedades del estómago y del duodeno. En: Farreras Rozman (ed.). *Medicina Interna*. 13ª ed. Barcelona, Doyma, 1997; 71-86.

Smout AJPM, Akkermans LMA. Estómago, píloro y duodeno proximal. En: Smout AJPM, Akkermans LMA. *Fisiología y patología de la motilidad gastrointestinal*. Petersfield, Hampshire, UK, Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1992; 87-114.

Vázquez Gallego JM, Martín Herrera L. Anatomía funcional del estómago y del duodeno. En: Díaz-Rubio M. *Trastornos motores del aparato digestivo*. Madrid, Panamericana, 1996; 117-123.

Capítulo 58

Páncreas exócrino

Baltasar Orejas y Ángel Ruiz de Aguiar

- Glándulas anexas al intestino delgado
- Hechos anatomo-histológicos más importantes
- Composición del jugo pancreático
- Mediadores de la secreción pancreática
- Lugar de acción de los mediadores
- Fases de la secreción pancreática
- Bibliografía

GLÁNDULAS ANEXAS AL INTESTINO DELGADO

El quimo que llega al intestino delgado es ácido, y debe ser en primer lugar alcalinizado. Por eso, es sometido a nuevos movimientos de agitación a fin de mezclarlo con las secreciones que encontramos en el duodeno, que en gran parte proceden de dos grandes glándulas digestivas accesorias; el páncreas y el hígado. La secreción pancreática es alcalina porque tiene un elevado contenido de bicarbonato, además de tener una concentración enzimática muy importante que es esencial para la digestión de prácticamente todo tipo de sustancias. El hígado secreta la bilis que, tras ser almacenada en la vesícula biliar, facilita la digestión de las grasas.

El páncreas vierte en la luz duodenal un jugo que contiene dos componentes: uno hidroelectrolítico y otro enzimático. La proporción de los dos depende de diversos estímulos. En cualquier caso, el componente hidroelectrolítico es el más abundante, rico en bicarbonato, indispensable para que pueda actuar el componente enzimático (todas las enzimas pancreáticas actúan en medio alcalino) al neutralizar el ácido gástrico. Al mismo tiempo regula el pH intestinal, así como, de forma indirecta, la secreción y vaciamiento gástricos. El componente enzimático contiene las enzimas necesarias para la adecuada digestión, y posterior absorción, de hidratos de carbono, grasas y proteínas.

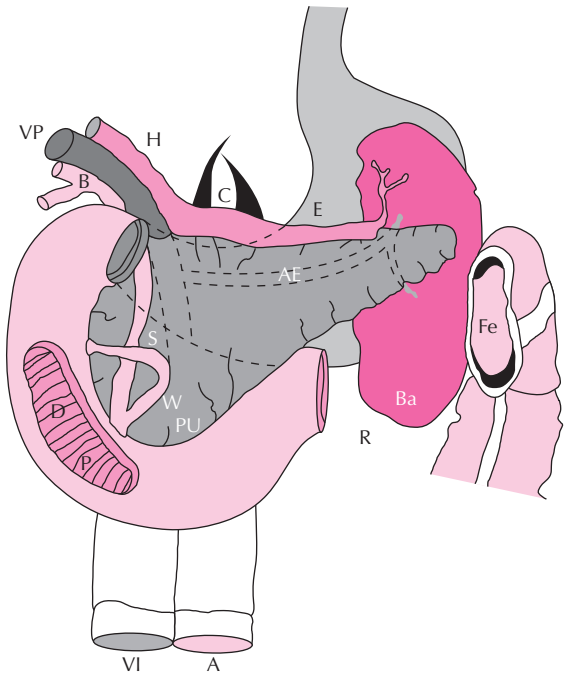


Figura 58.1. Diagrama que representa las relaciones anatómicas más importantes del páncreas. A: aorta; AE: arteria esplénica; B: vía biliar extrahepática; Ba: bazo; C: tronco celíaco; D: duodeno; E: estómago; FE: flexura esplénica del colon; H: arteria hepática; P: papila de Vater; R: riñón izquierdo; S: conducto de Santorini; VI: vena cava inferior; VP: vena porta; W: conducto de Wirsung. Tomado de Howat y Searles. The Exocrine Páncreas. Saunders, 1979.

HECHOS ANATOMO-HISTOLÓGICOS MÁS IMPORTANTES

El páncreas es un órgano plano y alargado que cruza el lado izquierdo del abdomen por detrás del estómago, desde el borde interno del marco duodenal hasta el hilio del bazo, teniendo una estrecha relación con la vía biliar extrahepática, con la que juntamente desemboca, en la mayoría de los casos, en el duodeno (Fig. 58.1).

El páncreas tiene una rica inervación extrínseca, de fibras mielínicas y amielínicas, que provienen de los sistemas simpático y parasimpático. Los nervios simpáticos, que surgen de los ganglios dorsales del V al XI, alcanzan el páncreas a través de los troncos esplácnicos mayores y menores. Las fibras parasimpáticas llegan a la glándula a través del vago. Todos los nervios del páncreas, tanto aferentes como eferentes, pasan a través del plexo celíaco. Las fibras simpáticas preganglionares terminan en los ganglios celíaco o mesentérico superior, mientras que las parasimpáticas lo hacen en los ganglios pancreáticos extrínsecos. De los ganglios mesentérico y celíaco las fibras simpáticas posganglionares se distribuyen exclusivamente a los vasos sanguíneos del páncreas, aunque algunos hayan encontrado terminales adrenérgicos en los conductos pancreáticos e incluso en ganglios intrapancreáticos no adrenérgicos. Las fibras parasimpáticas (vagales) que acompañan a los vasos se dispersan entre los lóbulos pancreáticos y alrededor de los ácinos, y encuentran definitivamente su terminación en células individuales, tanto de la secreción externa como de los islotes de Langerhans, pudiendo inervar una misma fibra ambos tipos de células. Las fibras parasimpáticas inervan la musculatura lisa de los conductos, e incluso tienen conexión con los ganglios de la pared intestinal, conexión que probablemente mediatiza los reflejos enteropancreáticos.

Desde el punto de vista de la vascularización lo más importante es la íntima relación que tienen el páncreas exo y endocrino. La irrigación pancreática proviene del tronco celíaco y la mesentérica superior, que tras extensivas anastomosis extrapancreáticas dan lugar a ramas que penetran en la glándula, originando en el tejido conectivo interlobular los plexos intralobulares. De ellos una sola arteria intralobular se adentra en cada lóbulo para dividirse, a la manera de los penachos glomerulares, para irrigar de forma individual a los islotes de Langerhans. De aquí pasan a los ácinos. De esta forma se da lugar a un tipo de sistema porta en el que la parte exocrina recibe sangre de la endocrina, rica en hormonas pancreáticas (de aquí la íntima relación funcional). En ausencia de islotes las arterias

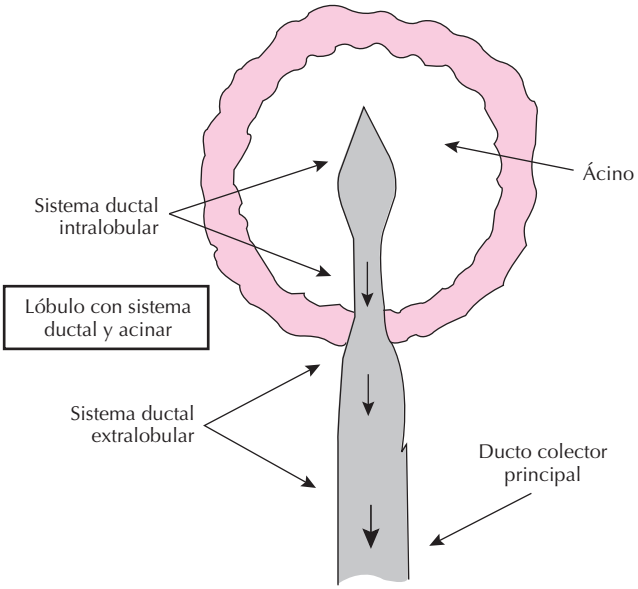


Figura 58.2. Diagrama del ácino y sistema ductal pancreático (unidad funcional o pancreon).

intralobulares terminan formando plexo alrededor de los ácinos.

El páncreas es, al mismo tiempo, una glándula exocrina y endocrina; esta doble función se lleva a cabo por grupos diferentes de células. El mayor contingente de ellas se dispone en forma de ácinos en donde se producen las enzimas digestivas que son vehiculizadas a través de un sistema ductal, en donde se produce la fracción hidroelectrolítica del jugo pancreático, hasta la segunda porción duodeno. La secreción endocrina del páncreas la producen pequeños agrupamientos de células, islotes de Langerhans, distribuidos por toda la glándula, que vierten sus productos directamente en el torrente circulatorio.

La pieza secretora básica del páncreas exocrino es el ácino, estructura esférica en donde se disponen las células productoras de enzimas (células acinares) en una sola capa en torno al conducto terminal o conducto intercalado, glándulas tubuloacinares o tubuloalveolares (Fig. 58.2).

Las células acinares, productoras de enzimas, son piramidales, con la base sobre la lámina basal o el tejido conectivo reticular, y contienen granos de cimógeno. Las células ductales son cuboidales y contienen anhidrasa carbónica; algunas de estas células se proyectan en la luz del ácino interponiéndose entre ella y las células acinares, conociéndose como células centroacinares (Fig. 58.3). Los ductos y dúctulos pancreáticos no son meros conductos pasivos a pesar del pequeño tamaño y número de células, ya que producen la mayoría del volumen y virtualmente todo el bicarbonato del jugo pancreático.

COMPOSICIÓN DEL JUGO PANCREÁTICO

Para estudiar el jugo pancreático se puede recoger de dos formas: por medio de fístula externa creada quirúrgicamente o por intubación del conducto pancreático por vía endoscópica. De esta forma obtenido, el jugo pancreático es un líquido incoloro, inodoro, con una densidad entre 1007-1024, un pH entre 7.6-8.2 y un volumen medio entre 1500-2000 mL en 24 horas. Tiene dos componentes fun-

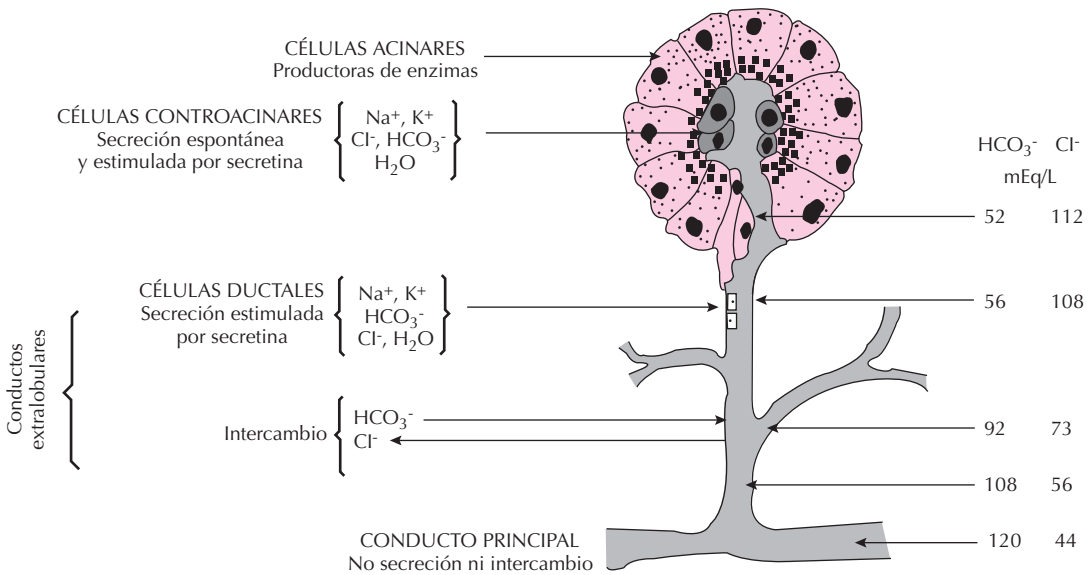


Figura 58.3. Tipos de células y productos que secretan. En el lado derecho de la figura viene expresada la relación entre cloro y bicarbonato a lo largo del recorrido ductal del jugo pancreático obtenido por micropunción. Modificada de H. W. Davenport. Physiology of the Digestive Tract. 5.ª edición. Year Book Medical Publishers, 1982.

damentales: uno acuoso o hidroelectrolítico, muy rico en bicarbonato, que le confiere la alcalinidad indispensable para que actúe el segundo componente o enzimático. Hay además una pequeña fracción mucosa, poco importante en volumen y función, producida en los grandes conductos excretores.

Componente hidroelectrolítico

Es elaborado fundamentalmente por las células centroacinares y ductales que representan en número el 11% del total de células pancreáticas, pero sólo el 0.4% del volumen de la glándula, debido a su pequeño tamaño. Que las células ductales y centroacinares son las productoras del componente acuoso del jugo pancreático se demuestra por pruebas experimentales (destrucción selectiva mediante tóxicos de dichas células), y por la presencia exclusivamente en ellas de la anhidrasa carbónica, la principal enzima relacionada con la secreción de bicarbonato (HCO_3^-).

En los animales que ingieren alimentos de forma intermitente, entre los que se encuentra el ser humano, el páncreas segrega principalmente durante la fase digestiva, y el componente acuoso del fluido es un jugo con una alta concentración en bicarbonato. En los mismos animales las células acinares estimuladas producen, en pequeña cantidad, junto con las enzimas, un fluido semejante a un ultrafiltrado del plasma.

Por tanto, el componente acuoso del jugo pancreático se origina de dos maneras: por secreción o por filtración isoosmótica con el plasma. Esta última característica trae como consecuencia que la concentración de cationes monovalentes (Na^+, K^+) sea prácticamente igual a la del plasma y virtualmente independiente del volumen del flujo. De los otros cationes presentes en el jugo sólo el Ca^{2+} y el Mg^{2+} tienen importancia en el equilibrio iónico. El Ca^{2+} se segrega al menos por dos mecanismos: por las células acinares asociado a las enzimas digestivas, y por difusión pasiva a través del epitelio pancreático, probablemente por vía paracelular. La concentración en el jugo pancreático depende del tipo de estímulo (disminuyen con la secretina y aumenta con la colesistoquinina-pancreozimina), así como de la concentración del calcio iónico en el medio extracelular. La secreción de magnesio es similar a la del calcio.

En contraste con los cationes, la concentración de aniones en el jugo pancreático guarda una estrecha relación con la tasa de secreción. La concentración de bicarbonato (HCO_3^-) aumenta con el volumen de flujo, siguiendo una relación inversa al cloro (Cl^-), de tal forma que la suma (HCO_3^-) + (Cl^-) es constante e independiente de la tasa de flujo, y prácticamente igual a la suma de los cationes monovalentes sodio y potasio (Na^+, K^+) (Fig. 58.4). La máxima concentración de bicarbonato en el jugo pancreático varía de unas especies a otras y también en función del sistema de recogida y del método experimental. En el ser humano, tras la estimulación máxima con secretina, puede alcanzar los 150 mEq/L.

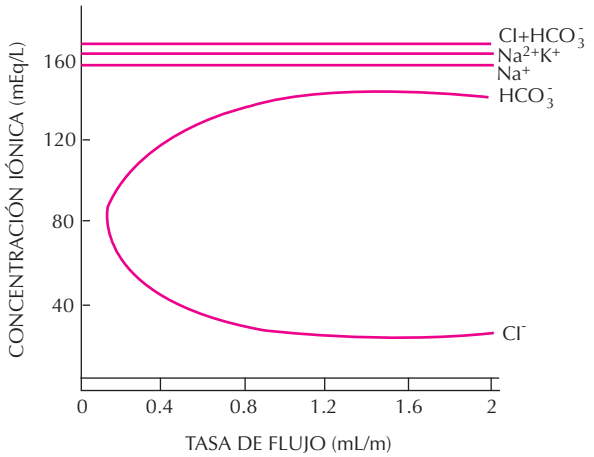


Figura 58.4. Concentración de aniones y cationes en el jugo pancreático. Mientras que la concentración de cationes (Na^+, K^+) es constante, cualquiera que sea la tasa de flujo, la concentración de aniones (HCO_3^-, Cl^-) varía, aumentando con el flujo el bicarbonato y disminuyendo proporcionalmente el cloro, de tal forma que la suma de los dos es constante e igual a la de los cationes.

El mecanismo de la producción de bicarbonato es uno de los problemas centrales de la secreción pancreática. Tiene al menos dos fuentes: el plasma, del que parece proceder la mayor parte; y otra derivada del CO_2 generado en el metabolismo oxidativo intracelular, que sólo representa el 7% del bicarbonato secretado. El origen extracelular, plasmático, del bicarbonato se demuestra por la relación estrecha entre la concentración de bicarbonato en el prefundido celular y la del jugo, de tal forma que cuando no hay bicarbonato en el primero, la secreción cesa por completo. De otro lado, cuando se marca bicarbonato con C^{14} y se perfunde la glándula aisladamente, el isótopo aparece rápidamente en el jugo.

Como el bicarbonato forma parte de uno de los sistemas tampones (*buffers*) del organismo, su transporte activo podría explicarse por el movimiento primario de cualquiera de sus componentes: HCO_3^-, H^+,(OH^-)y CO_2. Se han hecho intentos para demostrar cuál de estos componentes es el primero que se transporta, modificando la concentración de los mismos, tanto en el plasma como en el prefundido de la glándula aislada experimentalmente. Las conclusiones no han sido definitivas, aunque parece que la secreción de bicarbonato está directamente relacionada con el pH y la concentración del HCO_3^- extracelular y que los componentes que primero se transportan son el $H^+(OH^-)$ y el HCO_3^-. Esto indica que la secreción ductal tiene dos mecanismos: un transporte de bicarbonato de la sangre a la luz ductal y un transporte de protones de la luz ductal a la sangre (Fig. 58.5). El importante papel que el H^+ desempeña en la secreción de bicarbonato se demuestra experimentalmente sustituyendo la fuente externa del mismo por ácidos débiles liposolubles, que son capaces de reemplazarlo, y permiten la secreción de jugo pancreático.

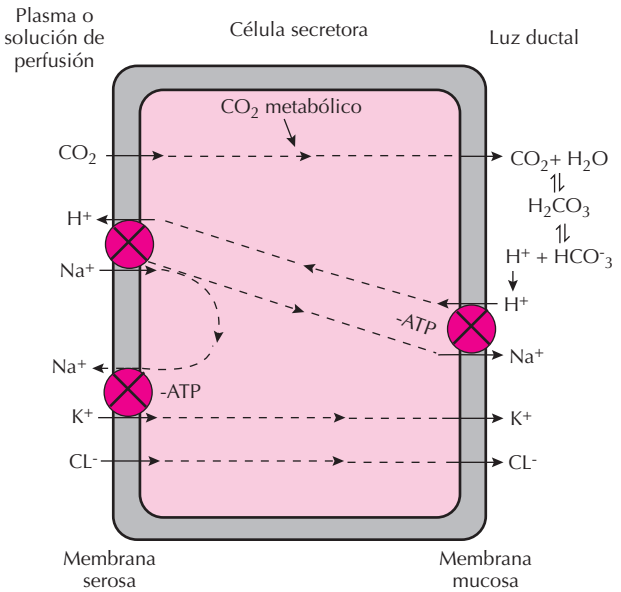


Figura 58.5. Modelo de secreción de electrólitos por las células ductales. El transporte de HCO_3 de la sangre a la luz ductal lleva como resultado el movimiento opuesto de H^+. La Na^+, H^+ -ATPasa activada y secundariamente el intercambiador Na^+/K^+, localizados en la membrana luminal y basolateral respectivamente, activan el transporte. Tomado de Exocrine Pancreas: Vay Liang W. Go y cols. Raven Press, 1986, pág. 234.

La única característica que comparten estas moléculas con el sistema tampón del bicarbonato es el hidrogenión (H^+), por lo que se piensa que es éste el que se transporta activamente. Este transporte se lleva a cabo en dos lugares de la membrana celular: en el lado luminal ductal, mediante un mecanismo de transporte activo que involucra a una Na^+/H^+/ATPasa activada, y en el lado basolateral a través de un intercambiador acoplado de Na^+/H^+ que utiliza la energía generada por el gradiente electroquímico de Na^+ secundario al transporte activo. Los iones (H^+,OH^-) liberados en la luz ductal se generan a partir del CO_2 que difunde a través del epitelio de los conductos y su posterior hidratación. Es posible que exista un intercambiador HCO_3^-/Cl^- en el lado luminar de la membrana, que permitiría que hasta un 30% del bicarbonato secretado sustituyera al cloro a lo largo de los dúctulos intra e interlobulares de aquí el enriquecimiento en bicarbonato del jugo pancreático y el descenso proporcional del cloro (Fig. 58.3). Lo importante respecto a la secreción del cloro es que, para que ésta sea óptima, debe haber una concentración adecuada del anión en el plasma o en el líquido de perfusión de la glándula aislada.

La concentración de Na^+ en el jugo pancreático es ligeramente superior a la del plasma, y dado que el potencial trasepitelial está próximo al equilibrio eletroquímico, es posible que el Na^+, al igual que el K^+, entre pasivamente el jugo pancreático a través de una vía paracelular, ya que la suma de las concentraciones de ambos cationes es igual en el jugo que en el plasma. Probablemente una pequeña proporción de Na^+ se excreta de forma activa a través de una Na^+/H^+-ATP_{asa} activada, puesto que para mantener el flujo de Na^+ a niveles máximos es necesaria la presencia de K^+ en el medio externo. El transporte de K^+ es pasivo y depende de la concentración en el líquido de perfusión de la glándula aislada.

Como el jugo pancreático es isosmótico con el plasma, el transporte de agua se produce de forma pasiva y secundaria al de solutos.

Componente enzimático

El páncreas tiene una extraordinaria capacidad para sintetizar y excretar proteínas (enzimas y cimógenos) y en mucha menor proporción otras proteínas (albúmina, inmunoglobulinas, transferina, lactoferrina, etc.), calculándose que vierte en la luz duodenal entre 6 y 20 g al día de unos 2 litros de jugo pancreático. Las enzimas pancreáticas se segregan en forma inactiva (cimógenos), siendo una enteropeptidasa (enteroquinasa), producida en la mucosa duodenal, la que hidroliza el tripsinógeno transformándolo en tripsina, la que a su vez activa, a manera de cascada, a otros precursores enzimáticos o cimógenos. Es poco probable que haya una activación autocatalítica del tripsinógeno dentro de la glándula (al menos en el ser humano sano), ya que el jugo pancreático que llega a la luz duodenal no tiene actividad proteolítica (Fig.58.6). Este hecho es de vital importancia para evitar, en caso de activación anormal, la autodigestión de la glándula. No obstante, al almacenamiento de las enzimas en las células acinares en membranas lipoproteicas (gránulos de cimógeno), la presencia en el parénquima pancreático de inhibidores de la tripsina que pueden neutralizar hasta el 20% de la actividad de la misma, así como la existencia de enzimas que degradan el tripsinógeno y otros cimógenos a productos inertes, son otros tantos mecanismos de defensa de la glán-

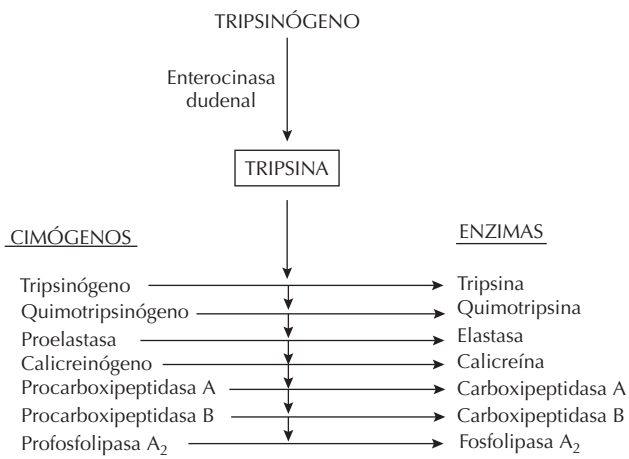


Figura 58.6. Secuencia de activación de los cimógenos pancreáticos.

Tabla 58.1. Enzima o precursor (indicado por prefijo pro o sufijo –ógeno), sustrato sobre el que actúa, producto a que da lugar, pH óptimo en el que desarrolla su función y lugar preferente de la hidrólisis

Enzima y/o precursor	Activador	Actúa sobre	Produce	pH óptimo	Enlace sobre el que actúa
Tripsina (ógeno)	Enteroquinasa	Proteínas	Péptidos	7.5-8.5	Uniones arginina y lisina
Quimiotripsina (ógeno)	Tripsina	Proteínas	Péptidos	8	Uniones fenilalanina, tirosina, triptófano
(Pro) elastasa	Tripsina	Elastina	Péptidos	7.5-10.05	Uniones peptídicas adyacentes a los aminoácidos alifáticos
(Pro) carboxipeptidasa A	Tripsina	Proteínas	Aminoácidos	7.5-8	Liberan los residuos carboxiterminales de arginina y lisina
(Pro) carboxipeptidasa	Tripsina	Proteínas	Aminoácidos C-terminales	7,65	Liberan los residuos carboxiterminales de arginina y lisina
Calicreína (ógeno)	Tripsina	Cininógeno (alfa$_2$-globulinas)	Quinina	8	
(Pro) fosfolipasa A_2	Tripsina	Fosfolípidos	Ácidos grasos y lisofosfolípidos	6	Ésteres de ácidos grasos en posición 2
Alfa-amilasa		Polisacáridos	Maltosa y glucosa	7.5-8	Enlaces de posición alfa 1,4 de polisacáridos
Lipasa		Triglicéridos	Triglicéridos y ácidos grasos	8-9	Uniones C_1 y C_3 de los ésteres del glicerol
ARNasa		ARN	Oligorribonucleótidos	8.2	Nucleósidos piridínicos
ADNasa		ADN	Oligodeoxirribonucleótidos	7-7.5	Nucleósidos pirimidínicos

dula ante una activación no deseada. La tabla 58.1 resume los cimógenos y las enzimas pancreáticas más importantes que han sido aisladas y caracterizadas hasta la fecha.

Las enzimas pancreáticas se comportan como hidrolasas cuya clasificación se realiza de acuerdo con el tipo de moléculas que son capaces de hidrolizar. Según esto hay cuatro grandes grupos:

1. **Enzimas proteolíticas**: actúan sobre un sustrato proteico y hay dos grandes grupos. Las serinproteasas o endopeptidasas y las exopeptidasas. Las primeras se caracterizan por la reactividad del residuo serina sobre el lugar activo de la enzima. El grupo hidroxilo de la serina produce una acetilación y desacetilación rápida y sucesiva, dando lugar a la liberación en la unión peptídico del sustrato y simultáneamente a la regeneración de la enzima. Los miembros de este grupo se clasifican como endopeptidasa, ya que la liberación de su sustrato natural, las proteínas, se hace en lugares específicos a lo largo de la cadena peptídico. A este grupo pertenecen la tripsina, quimotripsina, elactasa y calicreína.

Las exopeptidasas, carboxipeptidasa A y B, se caracterizan por liberar los residuos carboxi y aminoterminales de las proteínas y péptidos. En contraste con las serina proteasas, las carboxipeptidasas son metaloenzimas que contienen un átomo de zinc en su lugar activo. El ion zinc tiene una función doble en la catálisis: ayuda a mejorar la posición del grupo carboxilo para que el ataque nucleofílico sea más eficaz, y al mismo tiempo aumenta su reactividad.

2. **Enzimas amilolíticas:** la amilasa pancreática es una alfa-1,4-glucosidasa que fracciona los polisacáridos con enlaces 1,4-glucosídicos a polisacáridos de cadenas más cortas llamados dextrinas. En este proceso se produce relativamente poca maltosa, de tal forma que la digestión de estos compuestos se completa en el intestino por las disacaridasas que se producen a ese nivel. Aunque la amilasa pancreática es con mucho la más importante, no hay que olvidar que se produce a otros niveles: parótida, glándulas salivales, hígado, pulmón y tejido genital.

3. **Enzimas lipolíticas:** la hidrólisis de los triglicéridos de cadena larga en el tracto digestivo humano se lleva a cabo por tres lipasas diferentes: faríngea, intestinal y pancreática. Esta última es la más importante en la digestión de las grasas de la dieta. La lipasa pancreática actúa en la interfase hidrófoba/hidrofílica y depende de la presencia del sustrato en forma micelar o de emulsión. La estructura química del sustrato es de vital importancia para la formación de interfases óptimas. Los triglicéridos con cadenas de ésteres entre 4 y 10 átomos de carbono representan el sustrato ideal, ya que forman emulsiones estables y finalmente dispersas, aún a altas concentraciones. En ellas, los ésteres con uniones en posición 1 y 3 son los primeramente hidrolizados a monoglicéridos y ácidos grasos libres.

La fosfolipasa A_2 actúa sobre los fosfolípidos, convirtiéndolos en ácidos grasos y lisofosfolípidos. Además esta enzima tiene gran importancia en la patogenia de las enfer-

medades pancreáticas por su capacidad para destruir las membranas fosfolipídicas, así como para dar lugar, a partir de la hidrólisis de los ésteres de ácidos grasos con uniones en posición 2, a una sustancia altamente citotóxica (la lisolecitina), con poder para destruir las membranas celulares merced a su marcado efecto detergente. Esta enzima tiene una dependencia absoluta del calcio, aunque el aumento en la concentración del mismo decrece su actividad.

Además de estas dos lipasas existe en el páncreas una colipasa, secretada posiblemente como cimógeno, que actúa como cofactor de la lipasa; y una carboxilestearasa que, al contrario de la lipasa, hidroliza los ésteres hidrosolubles, actuando sobre un sustrato de amplio espectro. También, al contrario que la lipasa, las sales biliares potencian su actividad.

4. **Enzimas nucleolíticas:** el mayor interés de la ribonucleasa (ARNasa) y de la desoxirribonucleasa (ADNasa) estriba en el hecho de que se comportan como marcadores de enfermedad pancreática. La primera está elevada en el carcinoma de páncreas y la segunda se ha encontrado disminuida en el jugo duodenal, tras estímulo con hormonas pancreáticas, en la pancreatitis crónica y en el cáncer de páncreas. Por otro lado, su función hidrolítica se ejerce sobre los enlaces fosfodiéster, que unen los nucleótidos en los ácidos nucleicos.

Además de estos grupos de enzimas el páncreas segrega inhibidores de la tripsina, con su importante efecto protector en caso de activación enzimática no deseada; y el grupo de enzimas lisosomales que probablemente tienen una doble fuente de secreción, quizá no acinar.

Desde hace tiempo se sabe que la proporción de las diferentes enzimas en el jugo pancreático no es constante. Se pueden inducir cambios en la composición del jugo por diferentes estímulos, entre ellos la dieta. Pero debido a que las enzimas preformadas se liberan por exocitosis, la proporción entre ellas se mantiene un cierto período de tiempo, cualquiera que sea el estímulo secretorio (la llamada secreción paralela).

MEDIADORES DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA

La regulación de la secreción pancreática es el resultado de una compleja interacción entre estímulos hormonales (incluso paracrinos o locales) y neurales, que en el ser humano son muy difíciles de individualizar. Antes de considerar la respuesta integrada del páncreas ante un estímulo fisiológico, por ejemplo la comida, vamos a conocer los mediadores que intervienen en la misma y su mecanismo de acción.

Nervios y neurotransmisores

Como veíamos en las consideraciones anatómicas, el páncreas es una glándula ricamente inervada tanto por el sistema simpático como por el parasimpático (vago). Desde hace tiempo se consideraba que la acetilcolina era el único mediador liberado en el páncreas por las fibras parasimpáticas posganglionares. En algunas especies, la secreción pancreática exocrina en respuesta a una estimulación parasimpática (vagal) se bloquea con atropina, lo que sugiere que, si hay otros transmisores, carecen de importancia. En otras especies, por el contrario, una considerable porción de la secreción pancreática exocrina inducida por estimulación vagal es resistente al bloqueo no sólo atropínico sino también de los antagonistas adrenérgicos, lo cual sugiere que transmisores noadrenérgicos no colinérgicos se liberan por las neuronas parasimpáticas posganglionares. Además, en el páncreas de numerosas especies animales hay fibras nerviosas que contienen péptidos biológicamente activos, capaces de estimular o inhibir a las células pancreáticas. Entre ellos se incluyen: el péptido intestinal vasoactivo (VIP), sustancia P, bombesina, opiáceos endógenos o péptidos relacionados con la encefalina, neuropéptido Y (NPY) y noradrenalina.

La acetilcolina sigue siendo el neurotransmisor más importante en la regulación de la secreción pancreática exocrina. Su liberación tras el estímulo vagal da lugar a un incremento importante en la secreción enzimática y, menos llamativa, del componente hidroelectrolítico (por tanto su estímulo positivo va dirigido principalmente a las células acinares).

El VIP es, de todos los neuropéptidos, el que desempeña un papel más importante en la regulación de la secreción pancreática exocrina. En numerosas especies animales existen terminaciones nerviosas pancreáticas, no sólo parenquimatosas sino también ganglionares, que contienen VIP. En el ser humano, es un estimulante de la secreción hidroelectrolítica (volumen y bicarbonato), mientras que en otras especies puede activar la secreción enzimática. Este distinto efecto secretor según las especies se explica porque las terminaciones nerviosas que liberan VIP como neurotransmisor unas veces se distribuyen en los ácinos y otras en los ductos. A nivel intracelular, los efectos del VIP son mediatizados a través del AMP-cíclico.

Otro de los polipéptidos localizado en los nervios pancreáticos es el polipéptido liberador de gastrina (PLG) y otros íntimamente relacionados con él (como la bombesina) que estimulan fundamentalmente la secreción enzimática en intensidad comparable a la colecistoquinina-pancreozimina (CCK-PZ). Los receptores para el PLG y polipétidos afines se hallan localizados en las células acinares. La estimulación vagal da lugar a liberación del PLG, que no se bloquea por la atropina. Sin embargo, la producción enzimática sí que se reduce llamativamente por el bloqueo atropínico, lo que sugiere que el efecto fisiológico sólo cobra importancia cuando hay al mismo tiempo una estimulación colinérgica (efecto sinérgico).

La neurotensina es un péptido que tiene efecto sinérgico con otros reguladores hormonales. Así, cuando se asocia a la secretina potencia la producción enzimática y reduce la secreción de bicarbonato, mientras que, cuando se asocia a la CCK-PZ aumenta la producción de bicarbo-

nato sin modificar la secreción enzimática. Por otro lado, debido a que su nivel plasmático se eleva considerablemente después de la ingestión de grasas, se tiene, más que como transmisor puro, como un regulador neurohormonal.

Otros péptidos relacionados con la secreción pancreática son los opiáceos endógenos, encefalina y sustancias afines (como la morfina), que suprimen dicha secreción estimulada por secretina o CCK-PZ exógenas.

Parece ser que este efecto lo realizan a través de receptores muscarínicos específicos.

Menos conocidos son los efectos fisiológicos sobre la secreción pancreática de otros péptidos neurotransmisores, aunque sepamos que algunos de ellos estimulan (sustancia P, motilina, quimodenina) y otros por el contrario tengan efecto opuesto (NPY).

Hasta hace poco se pensaba que la estimulación simpática, por su especial distribución perivascular, sólo ejercía un efecto vasomotor y no secretor. Últimamente hay pruebas de que la estimulación simpática evoca secreción pancreática, que sólo se bloquea por completo cuando se combina atropina con un antagonista –adrenérgico, lo que sugiere que hay liberación de noradrenalina por los nervios adrenérgicos que estimula la secreción acinar.

Por último, diremos que los nervios autónomos (simpático y vago) no sólo influyen de manera directa a través de los neurotransmisores en la secreción pancreática, sino que también lo hacen de forma indirecta, merced a su interdependencia con el mecanismo hormonal.

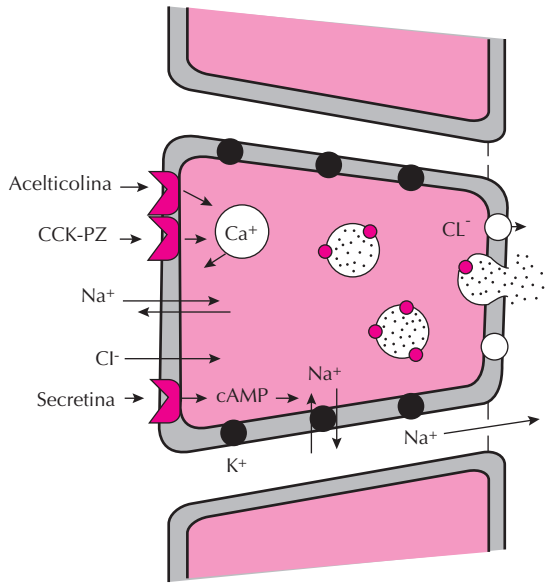


Figura 58.7. Representación esquemática de la regulación de la secreción hidroelectrolítica en las células ductales y centroacinares. (▲▲) Receptores para acetilcolina, colecistoquinina-pancreozimina y secretina. (●) Na^+, K^+-ATPasa activada (○) Elementos transportadores de aniones. Tomada de Exocrine Pancreas: Vay Liang W. Go y cols. Raven Press, 1986.

Hormonas y agentes paracrinos

La secreción pancreática exocrina, además de estar regulada por estímulos nerviosos, lo está también por una serie de péptidos que se liberan de las células endocrinas que revisten el tracto digestivo y ejercen su efecto a distancia (hormonas), y otros que se producen en el propio páncreas y cuyo efecto, por tanto, es local (agentes paracrinos). Dos de estos péptidos, secretina y CCK-PZ, desempeñan un papel fundamental en la estimulación pancreática. La función de otros (gastrina, insulina y glucagón) es más especulativa a nivel pancreático, aunque tienen un claro papel regulador en otros tejidos. Hay un tercer grupo, en el que se incluyen los agentes paracrinos (somatostatina), cuya función fisiológica todavía se está intentando comprender, y una hormona en potencia, la pancreatona, de la que aún no se ha identificado su estructura química. (Para más información véase Capítulo 75).

La secretina se produce en las células endocrinas (células S) del duodeno y yeyuno, y su liberación y posterior paso a la sangre da lugar a una mayor producción de bicarbonato y agua por el páncreas. Los niveles en sangre de la secretina a raíz de una comida estándar están en relación directa con la acidificación duodenal, producida por el paso del bolo alimenticio desde el estómago, de tal forma que la neutralización del ácido o la supresión de la secreción ácida reducen de un modo importante esta respuesta. No obstante, el descenso del pH duodenal (acidificación) no es el único estímulo para la liberación de secretina, ya que las grasas y sales biliares intervienen en menor grado. Por otro lado, aunque la estimulación colinérgica (vagal) no aumenta los niveles sanguíneos de secretina alcanzados por la acidificación duodenal, el bloqueo atropínico reduce significativamente su efecto sobre el páncreas, lo cual sugiere que la estimulación colinérgica de alguna forma favorece el efecto estimulante de la secretina sobre el páncreas exocrino. La secretina tiene receptores celulares distintos a la CCK-PZ y acetilcolina, y a nivel intracelular su efecto se desarrolla aumentando la concentración de AMP-cíclico (Figs. 58.7 y 58.8).

La CCK-PZ se produce en las células endocrinas (células I) localizadas en la parte superior del intestino delgado. Los niveles sanguíneos de la misma aumentan entre 5 y 10 veces como consecuencia de una comida. Los productos de degradación de las grasas, proteínas y polisacáridos, y en menor cuantía la acidificación duodenal, son los estímulos más potentes para la liberación de la CCK-PZ. En el ser humano, al contrario de lo que ocurre con la secretina, estimula fundamentalmente la producción enzimática y en menor grado la hidroelectrolítica. A nivel celular, no sólo tiene distintos receptores que la secretina, sino que también el segundo mensajero es distinto, ya que su efecto se ejerce aumentando el calcio libre en el citosol (Figuras 58.7 y 58.8). Esto explica el efecto sinérgico que tienen las dos hormonas sobre la secreción pancreática.

La gastrina estimula esencialmente la secreción enzimática, como consecuencia de su parecido estructural con

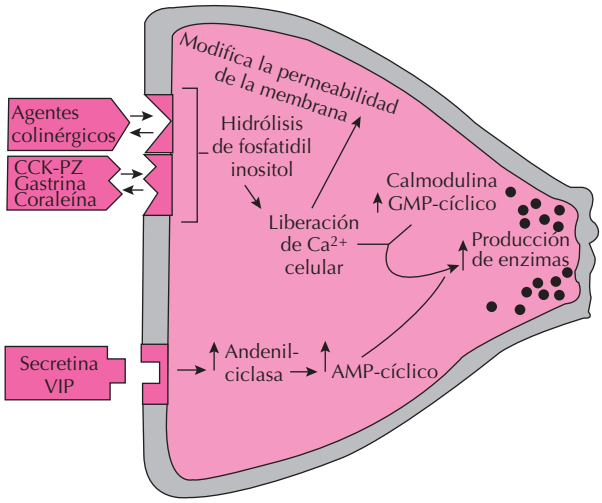


Figura 58.8. Receptores colinérgicos y peptídicos en las células acinares y mecanismo intracelular de producción enzimática. Modificada de Diseases of the Exocrine Páncreas. F. P. Brooks. Saunders, 1980. VIP: Péptido intestival vasoactivo.

la CCK-PZ (semejanza en el octapéptido C-terminal de ambas), al que se fija en los mismos receptores, y al que activan los mismos procesos intracelulares (Fig. 58.8). Tiene un efecto estimulante más débil que la CCK-PZ.

La insulina parece que tiene un efecto potenciador de la acción de la CCK-PZ sobre la secreción de amilasa, pues se ha observado que en los diabéticos la secreción de amilasa pancreática es menor tras el estímulo con CCK-PZ.

Hay pruebas claras de la existencia de una hormona intestinal (íleon terminal-colon) que inhibe la secreción pancreática y a la que se denomina pancreatona. A esta conclusión se llegó tras observar que la presencia de grasas y ácidos grasos en el colon inhiben, por un mecanismo no nervioso, la secreción pancreática, aun antes de que los ácidos grasos sean absorbidos.

El efecto regulador del polipéptido pancreático (PP) sobre la secreción pancreática en el ser humano no está muy establecido, aunque es claro en otras especies animales. Su concentración plasmática se eleva tras la ingestión, acidificación duodenal, comida ficticia, así como por efecto de otros péptidos (CCK-PZ y secretina). Se bloquea su liberación con atropina o la vagotomía, lo que indica una clara dependencia colinérgica (vagal). Es un potente inhibidor de la secreción de bicarbonato y enzimas en el animal de experimentación, aunque este efecto en el ser humano no sea tan claro.

El glucagón (tanto pancreático como el intestinal) es también un inhibidor de la secreción pancreática, tanto del volumen y el bicarbonato como de las enzimas, estimulada por péptidos (secretina y CCK-PZ) y por la ingestión. La inhibición tras el estímulo con CCK-PZ es de tipo competitivo. El mecanismo por el que se lleva a cabo es desconocido.

Aunque se sabe poco del efecto paracrino (efecto hormonal ejercido sobre las células vecinas) en la secreción pancreática, la somatostatina parece que actúa de esta manera: inhibe la secreción pancreática por dos mecanismos: impidiendo la liberación de secretina a nivel duodenal y bloqueando la respuesta de las células ductales a la secretina de forma competitiva.

En la Figura 58.9 resumimos la influencia neurohormonal sobre la secreción pancreática, y en la Tabla 58.2 el mecanismo de actuación intracelular.

LUGAR DE ACCIÓN DE LOS MEDIADORES

Como ya hemos visto, el páncreas exocrino es una glándula tubuloacinosa, formada por dos tipos de células secretoras, las acinares y las ductales o centroacinares, que producen un tipo de secreción primaria de composición diferente. El jugo pancreático es por tanto el resultado de la contribución relativa de estos dos tipos de secreciones, que a su vez dependen de la influencia que los distintos mediadores tiene sobre dichas células.

Las células acinares sintetizan y segregan el componente enzimático y las ductales centroacinares, fundamentalmente el agua y el bicarbonato. Del componente electrolítico los aniones (Na^+, K^+) se segregan siempre en igual propoción, cualquiera que sea la tasa de flujo, mientras que los cationes (HCO^-_3 y el Cl^-) varían según su concentración con la misma, de tal forma que a medida que aumenta el volumen aumenta el bicarbonato y en igual proporción disminuye el cloro (véase antes). Así, se pensó que el jugo pancreático final, en su vertiente hidroelectrolítica, era el resultado de la mezcla, a lo largo del recorrido ductal, mucho más voluminosa, rica en carbonato (teoría de los dos componentes). Aunque un importante número de experiencias avala esta hipótesis, otras observaciones indican que la situación es más compleja.

La composición final del jugo pancreático depende del efecto de los moduladores sobre la glándula, que a su vez está en relación directa con las necesidades digestivas. De los moduladores con una función fisiológica claramente establecida, la acetilcolina (neurotransmisor vagal) estimula la secreción enzimática, y la CCK-PZ y la secretina (moduladores hormonales), cuando actúan separadamente (en modelos experimentales, ya que en el animal intacto este supuesto no se da), la primera aumenta la secreción enzimática y la segunda el volumen y el bicarbonato. Cuando actúan conjuntamente, cada una de ellas potencia el efecto básico de la otra.

El efecto fisiológico, mucho menos importante, y en algún caso no claramente establecido todavía, del resto de los moduladores viene esquematizado en la Figura 58.9 y Tabla 58.2.

FASES DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA

La secreción pancreática es el resultado de una compleja interacción de los estímulos nerviosos y hormonales que

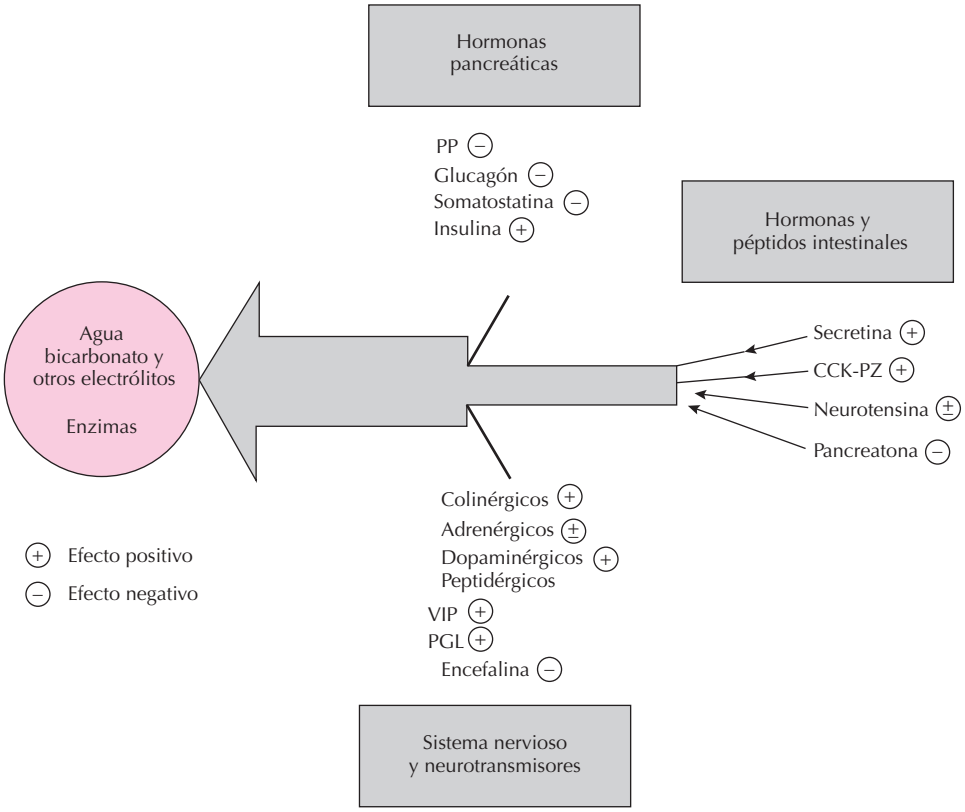


Figura 58.9. Representación esquemática de la influencia neurohormonal sobre la secreción pancreática. VIP: péptido intestinal asoactivo; PLG: péptido liberador de gastrina; CCK-PZ: colecistoquinina-pancreozimina.

actúan sobre la glándula, unos favoreciendo la secreción y otros inhibiéndola. Desde un punto de vista exclusivamente didáctico podemos individualizar las siguientes etapas:

Fase interdigestiva o basal

Es la que tiene lugar durante los períodos interprandiales y el reposo nocturno, y ocurre en ausencia de todo estímulo exterior conocido, aunque es dudoso que esta situación se dé realmente en el páncreas. Se ha comprobado que en el páncreas aislado hay un cierto grado de secreción espontánea, como consecuencia de la liberación de neurotransmisores y estimulación neural intrínseca, aunque también es posible que pueda depender exclusivamente de la actividad metabólica basal de las células pancreáticas.

No obstante lo anterior, hoy se sabe que la actividad interdigestiva del páncreas exocrino es cíclica y relaciona-

Tabla 58.2

Regulador	Mensajero intracelular	Acción
Acetilcolina, CCK-PZ	Ca^{2+}	Síntesis y secreción de enzimas. Secreción de Cl^-. Efecto trófico
Bombesina Sustancia P	Ca^{2+}	Secreción de enzimas
Secretina VIP	AMP-cíclico	Secreción hidroelectrolítica. Estimulación o potenciación de secreción de enzimas
Insulina	Desconocido	Potencia la secreción de amilasa
Pancreatona	Desconocido	Inhiben la secreción
PP, glucagón Somatostatina		

CCK-PZ: colecistoquinina-pancreozimina; VIP: péptido intestinal vasoactivo; PP: polipéptido pancreático.

da con la actividad motora del tracto digestivo. Esta actividad motora interdigestiva, conocida como complejo motor migratorio (CMM), consta de cuatro fases: fase I o de total quiescencia; fase II o período de contracciones irregulares que gradualmente se intensifican hasta llegar a la fase III o período de una actividad motora claramente rítmica, que es seguida de una nueva fase de actividad muy irregular o fase IV, que a su vez precede a una nueva fase de reposo. En cada especie animal este ciclo tiene una duración y patrón contráctil característicos y está íntimamente relacionado con la secreción pancreática. Durante la fase I la secreción es mínima; durante la fase II se intensifica, haciéndose máxima para las enzimas al final de la misma, mientras que el volumen y el bicarbonato no alcanzan su secreción máxima hasta avanzada la fase III, al final de la cual y durante la fase IV se reduce considerablemente todo tipo de secreción.

Los mecanismos que ponen en relación esta actividad motora cíclica del intestino con la secreción pancreática exocrina fluctuante no son bien conocidos, y aún no se ha establecido si la puesta en marcha de la actividad motora intestinal representa un estímulo para la secreción o si el mecanismo que pone en marcha cada ciclo de actividad motora activa al mismo tiempo la secreción. Tampoco está claro el papel que desempeñan el sistema nervioso autónomo y las hormonas en esta fase interdigestiva. No se han encontrado variaciones cíclicas en la concentración plasmática de CCK-PZ, secretina y gastrina (e indirectamente de la actividad vagal, ya que éste produce liberación de gastrina). Se ha encontrado elevación del PP en las fases II y III, y de motilina en las fases II y IV. Por otro lado, es posible que el paso esporádico y breve del contenido gástrico, no neutralizado por comida, al duodeno, haga descender el pH duodenal y esto estimule la liberación breve y en pulsos de secretina, que al neutralizar el pH por la producción del bicarbonato terminaría con el estímulo. Es posible también que la emigración del bolo alimenticio a lo largo del intestino dé lugar a la liberación de hormonas intestinales, tales como la pancreatona y el enteroglucagón, que tienen un efecto inhibitorio sobre la secreción pancreática. Lo que no se conoce es la relación que puede tener todo esto con el CMM.

Secreción posprandial

La respuesta secretora del páncreas exocrino a la comida se divide, sólo con fines descriptivos (ya que en realidad estas fases se superponen y se dan simultáneamente), en tres fases: cefálica, gástrica e intestinal.

Fase cefálica

La importancia de la misma varía de unas especies animales a otras (en el perro representa el 50% de la secreción enzimática). Comienza con la visión, olfacción, masticación y deglución de los alimentos (o eventualmente con la comida ficticia). Hay dos mecanismo a través de los cuales las influencias cefálicas estimulan la secreción pancreática: una directa por vía vagal que incidiría sobre la secreción enzimática; y otra indirecta, por la liberación de secretina como consecuencia de la acidificación duodenal secundaria a la liberación de gastrina, que afectaría al volumen y al bicarbonato. Menos importante es el efecto directo de la gastrina sobre el páncreas. De todos los estímulos cefálicos el más poderoso es la masticación.

Fase gástrica

La llegada de los alimentos al estómago pone en marcha mecanismos que utilizan otros mediadores neurales y hormonales. El efecto predominante de los estímulos intragástricos se ejerce sobre la secreción enzimática. Se describen dos tipos de reflejos gastropancreáticos: el primero u oxintopancreático se pone en marcha por la distensión del fundus y el cuerpo gástrico, y da lugar a un volumen de secreción pequeño pero rico en enzimas; el segundo, o reflejo antropancreático, se produce por la distensión del antro y evoca una secreción, no sólo de enzimas, sino también de volumen y bicarbonato. Esta respuesta, desencadenada por reflejos vagovagales, es independiente de la liberación de gastrina, ya que no se afecta por la acidificación del antro (hecho que inhibe la liberación de gastrina). Por otro lado, la cantidad de gas-

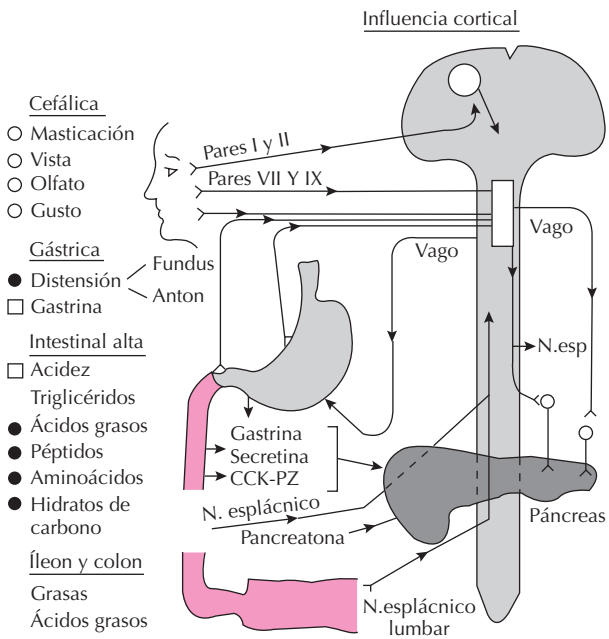


Figura 58.10. Esquema que sintetiza los mecanismos de control de la secreción pancreática. (+) Efecto estimulante. (-) Efecto inhibidor. ● Efecto predominante sobre células acinares (secreción enzimática). □ Efecto predominante sobre células cetroacinares-ductales (secreción acuosa y bicarbonato). ○ Efecto mixto. N. Esp.: nervio esplácnico. Modificado de Howat and Searles. The Exocrine Pancreas. Saunders, 1979.

trina producida tras la ingestión no alcanza niveles suficientes como para que, por sí sola, pueda estimular la secreción pancreática, sino que debe actuar sinérgicamente con otros mediadores.

Fase intestinal

El paso del quimo gástrico al duodeno representa el estímulo más poderoso para la secreción pancreática, tanto de enzimas como hidroelectrolítica. El mediador más importante es hormonal, aunque los reflejos enteropancreáticos vagovagales también intervengan.

La constitución química de los alimentos que entran en el duodeno es el determinante más decisivo para evocar una respuesta secretora pancreática. Los hidratos de carbono sólo provocan un incremento pequeño y transitorio de la secreción. Los péptidos y aminoácidos, en particular los aminoácidos esenciales, dan lugar a una respuesta más intensa y duradera, en especial de las enzimas, representando aproximadamente el 50% de la máxima capacidad secretora de las mismas. Los triglicéridos y los ácidos grasos (los que tienen una cadena de átomos superior a 8), provocan una respuesta enzimática máxima. Pero en esta fase intestinal no sólo aumenta la secreción enzimática, sino que también la hidroelectrolítica es potentemente estimulada por la acidificación del duodeno y por ciertos ácidos grasos (oleatos) y ácidos biliares.

Los principales mediadores en la fase intestinal son las hormonas secretina y CCK-PZ. La secretina se libera en las células S de la parte superior del intestino delgado, bajo el estímulo del pH (acidificación) y ciertos productos de la digestión de las grasas. Su efecto se ejerce sobre las células ductales y centroacinares, y por tanto aumenta la producción de agua y bicarbonato. La CCK-PZ se produce en la mucosa duodenal y yeyunal, como resultado de la estimulación química directa de las células I por triglicéridos, ácidos grasos de cadena larga, péptidos y aminoácidos. Su acción se ejerce sobre las células acinares y por tanto potencia la producción de enzimas.

Es posible que otros muchos mediadores neurales, hormonales o paracrinos intervengan en la respuesta integrada del páncreas tras la ingestión, pero se requieren más conocimientos para establecer con claridad el papel que realmente desempeñan. En la Figura 58.10 resumimos los mecanismos que regulan la respuesta secretora pancreática postingesta.

BIBLIOGRAFÍA

Berk, J. E. (eds.).: «Bockus Gastroenterology». 5.ª ed., vol. 6. *Saunders*. London-Philadelphia-Toronto, 1985.

Davenport, H. W.: «Physiology of the Digestive Tract». *Year Book*. Chicago-London, 1982.

Davison, J. S., y Shaffer, E. A. (eds.).: «Gastrointestinal and Hepatic Secretions: Mechanism and Control». University of Calgary Press, 1988.

Go, V. L. W.; Gardner, J. D.; Brooks, F. P.; Lebenthakl, E.; Di Magno, E. P., y Scheele, G. A. (eds.).: «The Exocrine Pancreas». *Raven Press*. New York, 1981.

Howat, H. T., y Searles, H. (eds.).: «The Exocrine Pancreas». *Saundres*. London-Philadelphia-Toronto, 1979.

Keines, W. M., y Keith, R. G. (eds.).: «The pancreas». *Appleton-Century-Crofts*. New York, 1981.

Pandol, S. J.: «Fisiología pancreática». Sleisenger and Fordtran. (Eds.). *Enfermedades gastrointestinales*. Tomo II. págs. 1628-1642, 1995.

Capítulo 59

Fisiología de la bilis y de la vía biliar

José A. Solís y María Teresa Muñoz

- Estructura funcional del hígado
- Mecanismo de formación de la bilis
- Composición química de la bilis
- Funciones de la bilis
- Motilidad de la vía biliar
- Bibliografía

ESTRUCTURA FUNCIONAL DEL HÍGADO

El estudio de la estructura del hígado muestra que este órgano está preparado para facilitar los intercambios metabólicos entre la sangre de los sinusoides y las células hepáticas. Éstas están dispuestas de forma que gran parte de su superficie está en estrecho contacto con la sangre (Fig. 59.1*A*). Los hepatocitos se disponen ordenadamente formando tabiques (trabéculas) entre los cuales se sitúan los sinusoides. Dos de las seis caras que poseen las células hepáticas se orientan directamente hacia los sinusoides. Son las denominadas paredes basales (Fig. 59.1*B*).

Entre esos tabiques celulares circula la sangre que llega al hígado por la porta y por las arterias hepáticas. Para que las células hepáticas puedan tomar de la sangre todo lo que necesitan es preciso que entre ellas y la sangre se interpongan pocas barreras. Por ello, las paredes de los sinusoides son muy finas y carecen de membrana basal. Las células endoteliales que los recubren están reducidas a una fina lámina formada por sus membranas plasmáticas y en las que existen algunas fenestraciones. En lugar de por membrana basal, los sinusoides están rodeados sólo por algunas fibras aisladas de reticulina. Entre los sinusoides y las paredes de los hepatocitos se sitúa el espacio de Disse. Gracias a esas características estructurales, es posible el paso, no sólo de pequeñas moléculas, sino también de proteínas e incluso de quilomicrones.

En las paredes basales de las células hepáticas y sus extensiones laterales intercelulares (paredes laterales) se sitúan numerosos *receptores* (de glucoproteínas, inmunoglobulina A, asialoproteína, insulina, glucagón, etc.) y *proteínas transportadoras* que son esenciales para que puedan pasar a las células los metabolitos que llegan con la sangre sinusoidal. En estas membranas hay una Na^+/K^+-ATPasa que extrae tres Na^+ de las células y los intercambia por dos K^+ de la sangre, que los envía al interior de los hepatocitos (Fig. 59.2). De esta forma se crea un potencial negativo intracelular de -40 mV y un gradiente de sodio (concentración intracelular de sodio de 15 mM). Este gradiente fuerza la difusión pasiva de otras sustancias al interior de las células. La función del transportador NTCP (*Na/taurocholate co-transporting polypeptide*, polipéptido cotransportador de Na^+/taurocolato) de la membrana basolateral se ve favorecida por el gradiente de sodio generado por esa ATPasa. Este transportador es esencial para el paso de sales biliares conjugadas a las células. La familia de transportadores OATP (*organic anion transporting polypeptides*, polipéptidos transportadores de aniones orgánicos) [OATP, OATP2, OATP-B, OATP8]) interviene en el paso a las células de un gran número de aniones orgánicos (sales biliares no conjugadas, esteroides, eicosanoides, digoxina y otros fármacos, bilirrubina) con independencia del transporte de sodio. Este transportador se encuentra acoplado a la salida de los hepatocitos de CO_3H^- o de GSH. La entrada en los hepatocitos de pequeños cationes orgánicos (fármacos, colina, neurotransmisores monoamínicos, etc.) está facilitada por el transportador OCT1 (*organic cation transporter*, transportador de cationes orgánicos). Finalmente, los OAT (*organic anionic transporters, transportadores de aniones orgánicos*) transportan salicilatos, análogos nucleósidos y para-aminohipurato.

Entre las caras laterales de las células hepáticas que en las trabéculas no están orientadas hacia los sinusoides, existe un espacio de calibre reducido (0.75-1.50 μm), denominado *canalículo biliar*, que representa el inicio de la vía biliar (Figs. 59.1*B* y 59.1*C*). Sus paredes plegadas y con algunas vellosidades están formadas por las membranas de las células entre las que se sitúa. Este espacio está cerrado herméticamente y aislado del espacio intercelular y del espacio de Disse por una estructura compleja que se denomina *complejo de unión*. En él se pueden identificar cuatro componentes, pero el más importante son las uniones estrechas (*tight junctions, zonula occludens*) (Fig. 59.1*C*). En éstas se han identificados varias proteínas (ocludina, claudina) que se unen a las homólogas de las células vecinas y a otras presentes en el citoplasma hepatocitario (ZO-1, ZO-2, z*one occludens*). Las uniones estrechas son electronegativas, por lo que impiden el paso de aniones orgánicos y proteínas, pero permiten el del agua, pequeños cationes y parcialmente el de cationes orgánicos. La vasopresina, la epinefrina y la angiotensina II pueden aumentar su permeabilidad.

Algunas de las sustancias captadas por las células hepáticas (electrólitos, colesterol, sales biliares, bilirrubina, fármacos, tóxicos, etc.), modificadas o no por estas células, son vertidas a los canalículos biliares y contribuyen a generar la bilis hepática. En la excreción biliar de todas estas sustancias juegan un papel decisivo unos transportadores situados en la membrana canalicular de los hepatocitos. Todos ellos forman parte de la gran superfamilia de transportadores ABC (*ATP binding cassette*, casete de unión a ATP), que son capaces de bombear aniones y cationes orgánicos anfifílicos a la bilis contra un gradiente de concentración de entre 100 y 1000 veces. La energía que consumen estas bombas se la aporta el ATP. A esta familia pertenece el transportador MDR1 (*multidrug resistance-1 P glycoprotein*, glucoproteína de resistencia multifarmacológica 1P), que participa en la excreción de cationes orgánicos, esteroides, fármacos y péptidos hidrofóbicos. La MDR3 (*multidrug resistance-3 P glycoprotein*, glucoproteína de resistencia multifarmacológica 3P) es esencial para la secreción biliar de lecitina, ya que la trasloca desde la capa interna, citoplásmica, de la membrana canalicular a la externa (*flipasa*). De esta forma se crea una zona superficial rica en lecitina. En presencia de sales biliares, esta zona protruye hacia la luz canalicular hasta desprenderse en forma de vesícula unilamelar de lecitina (Fig. 59.3). A estas vesículas se incorpora el colesterol. Su deficiencia origina el tipo 3 de colestasis intrahepática familiar progresiva. La excreción de sales biliares la realiza principalmente la BSEP (*bile salt excretory pump*, bomba exportadora de sales biliares). Esta bomba es deficiente en el tipo 2 de colestasis intrahepática familiar progresiva. La MRP2 (*multidrug resistance-associated protein*, prote-

ína asociada a resistencia multifarmacológica) interviene en la excreción de aniones anfipáticos conjugados (bilirrubina, leucotrienos, glucurónidos, sulfatos, GSH, GSSG, conjugados de GSH, metales). Esta proteína es deficiente en la enfermedad de Dubin-Johnson. Mientras que la BSEP participa en la formación de la bilis dependiente de las sales biliares, la MRP2 lo hace en la formación de la bilis no dependiente de las sales biliares. La proteína FIC1 es una NA^+/K^+-ATPasa de tipo B de función desconocida cuya deficiencia provoca la colestasis intrahepática recu-

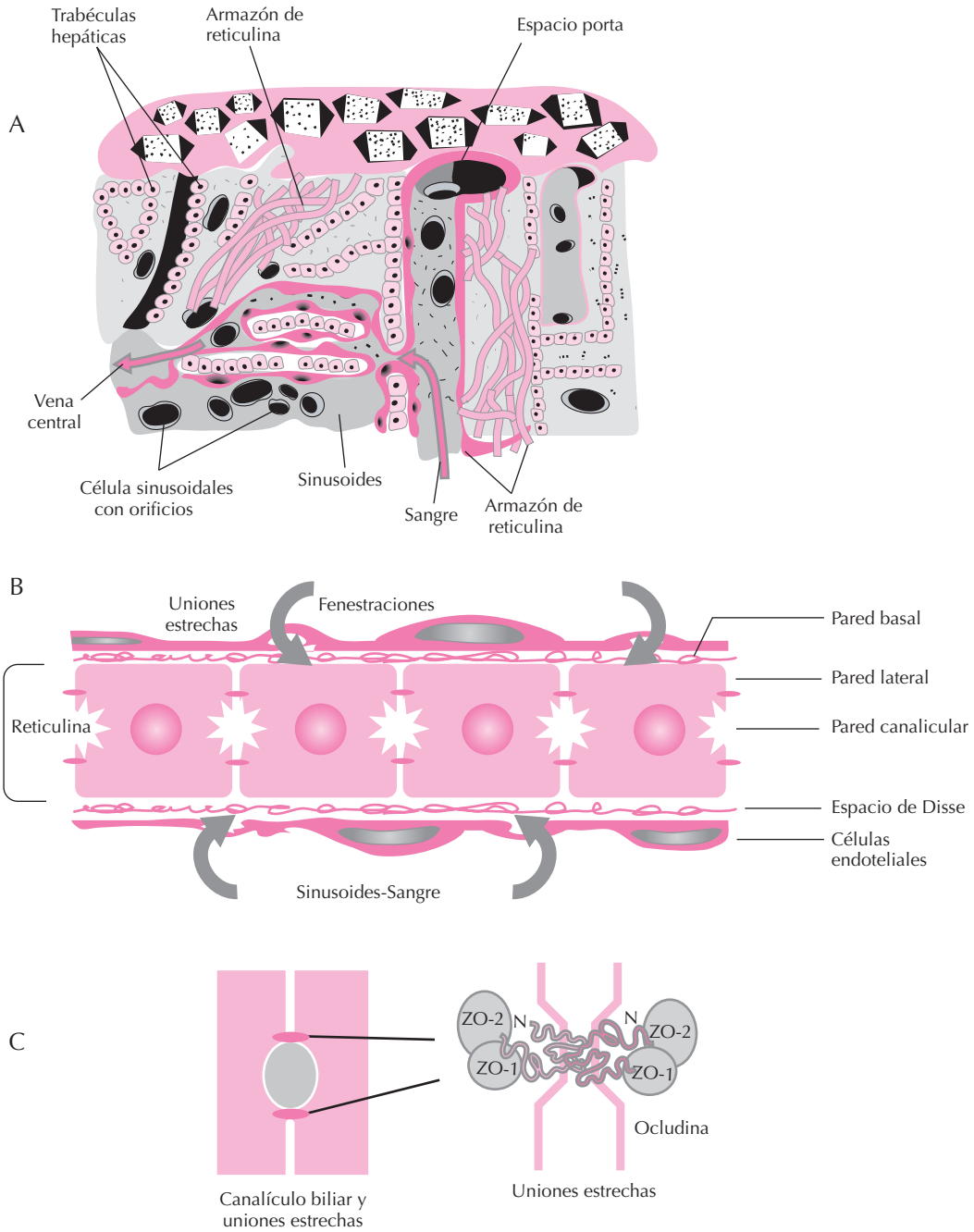


Figura 59.1. Estructura funcional del hígado. *A)* Lobulillo hepático en el que se reconocen los tabiques formados por hepatocitos y los sinusoides ocupando los espacios libres entre las trabéculas. Entre la pared de los sinusoides y las células hepáticas se interpone una trama fina de reticulina muy laxa. *B)* Representación esquemática de una trabécula hepática con los canalículos biliares, espacio de Disse, pared sinusoidal con fenestraciones y fibras de reticulina. *C)* Uniones estrechas (*tight junctions*) entre hepatocitos. La proteína transmembranosa *ocludina* contribuye a sellar la unión entre ambas células vecinas. Este cierre se produce al entrelazarse las porciones extracelulares de las proteínas ocludina de ambas células. Estas proteínas se encuentran ancladas a otras proteínas intracitoplásmicas (ZO-1 y ZO-2).

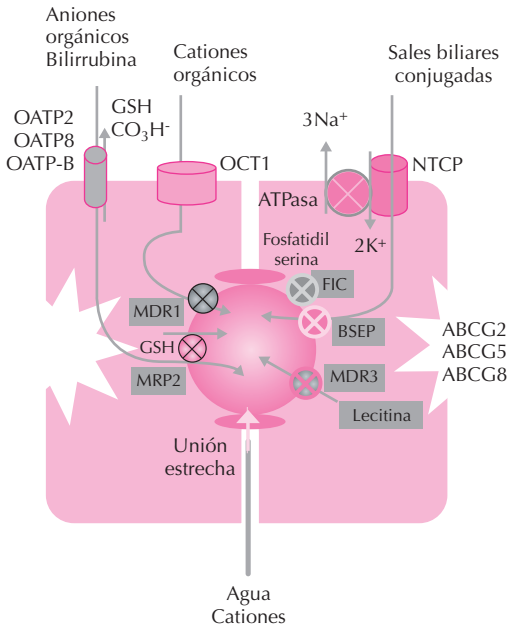


Figura 59.2. Proteínas transportadoras transmembrana en los hepatocitos. En la ***membrana sinusoidal*** se identifican: 1) el transportador NTCP de sales biliares conjugadas acoplado a una Na^+/K^+-ATPasa. 2) Los transportadores ***OATP,*** para el transporte de aniones orgánicos y la salida de glutatión (GSH) y bicarbonato (CO_3H^-). 3) El transportador OCT1, implicado en el paso a las células de los cationes orgánicos. En la ***membrana canalicular*** se localizan las proteínas transportadoras dependientes del ATP: 1) ***BSEP***, que excreta a la bilis sales biliares. 2) ***MDR3***, o flipasa, que trasloca moléculas de lecitina de la capa interna a la capa externa de la membrana. 3) MRP1, que excreta los cationes orgánicos absorbidos de la sangre por la OCT1. 4) La ***MRP2***, encargada de excretar los aniones orgánicos captados por las OATP. Este proceso se encuentra facilitado por la excreción de GSH y CO_3H^-. 5) La proteína ***FIC1***, de función desconocida, se supone que trasloca la serina de la capa externa a la interna de la membrana canalicular. También se representa la situación de las uniones estrechas sellando el espacio canalicular.

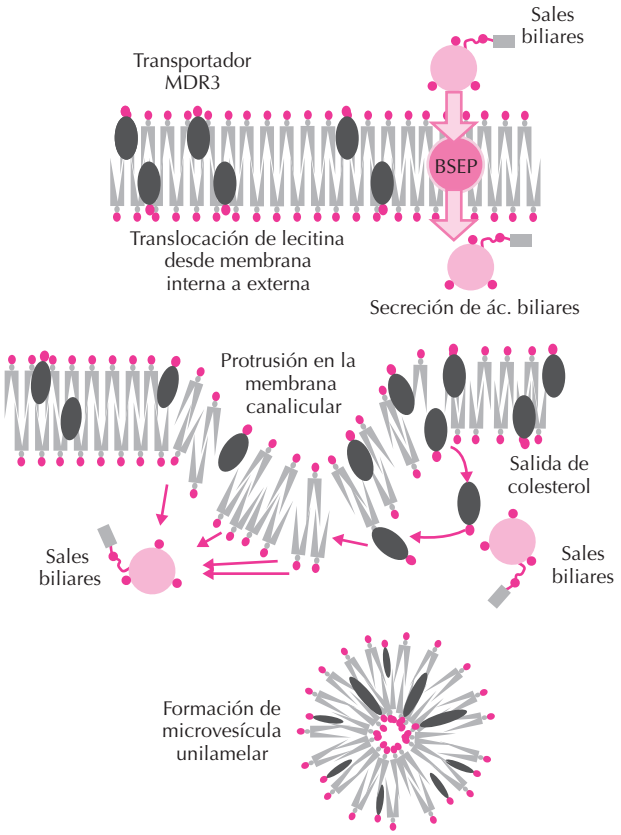


Figura 59.3. Representación esquemática de la secreción de colesterol. *A)* Traslocación de lecitina en la membrana canalicular por la proteína ***MRD3*** y excreción de sales biliares por la ***BSEP***. *B)* Las sales biliares de la bilis fuerzan la formación de una protrusión en la membrana canalicular enriquecida en lecitina. Sobre las zonas de membrana no enriquecidas en lecitinas, las sales biliares fuerzan la salida de colesterol y su paso a la zona protruyente. *C)* Microvesícula biliar unilamelar formada por lecitina en la que se han incorporado algunas moléculas de colesterol.

rrente benigna. Se supone que trasloca la fosfatidil-serina desde la capa externa de la membrana canalicular a la interna (Fig. 59.2). Además de los transportadores mencionados se han identificado en la membrana canalicular intercambiadores cloro/bicarbonato (AE2), canales de cloro, Ca^{2+}/Mg^{2+}-ATPasa y varios transportadores de función aún no conocida (ABCG2, ABCG5, ABCG8).

MECANISMO DE FORMACIÓN DE LA BILIS

Bilis canalicular

La bilis que fluye por los canalículos biliares es generada por dos mecanismos diferentes. Uno es dependiente de las sales biliares, mientras que el otro es independiente de éstas.

1. Flujo biliar dependiente de los ácidos biliares. El 50% del flujo biliar canalicular y el 33% del flujo biliar total son dependientes de las sales biliares. Se trata de la bilis que se forma como consecuencia del gradiente osmótico creado por la secreción activa de las sales biliares. Este gradiente arrastra agua al interior de los canalículos a través de las uniones estrechas.

Las sales biliares responsables de este flujo proceden en su mayor parte (95%) de la sangre portal; las sales biliares de la sangre portal proceden, a su vez, del intestino. Las sales biliares se encuentran circulando por el llamado *circuito enterohepático*, formado por el hígado, vías biliares, intestino, sangre portal y nuevamente el hígado. Este recorrido lo realizan las sales biliares varias veces al día. A lo largo de cada uno de ellos pueden perderse

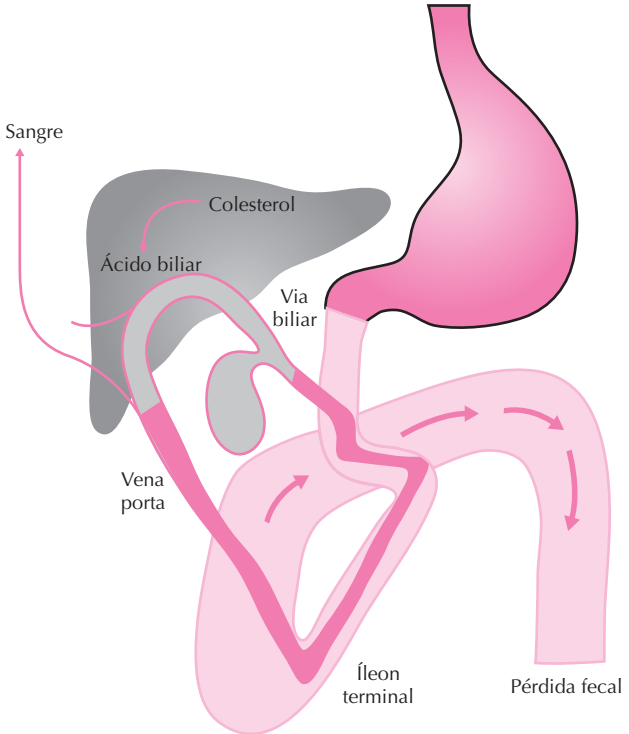


Figura 59.4. Circuito enterohepático de las sales biliares. Los ácidos biliares secretados con la bilis son reabsorbidos en su mayor parte a lo largo del intestino delgado y en especial en el íleon terminal. Estos ácidos llegan de nuevo al hígado por la vena porta y, tras su conjugación, son nuevamente secretados para seguir repitiendo este ciclo. Sólo una pequeña cuantía del ácido circulante por ese sistema no se absorbe en el intestino y se pierde con las heces o no pasa al hígado y se distribuye por la circulación sistémica. La pérdida fecal es inmediatamente restituida por el hígado que lo sintetiza *de novo* a partir del colesterol. De esta manera, la cuantía total de ácidos biliares circulantes en ese sistema se mantiene constante (2.3 ± 0.43 mg.)

pequeñas cantidades de sales biliares (Fig. 59.4). A pesar de ello, la cantidad de sales biliares en este circuito permanece estable, ya que éstas pérdidas son inmediatamente compensadas por el hígado, que las sintetiza a partir del colesterol.

La captación hepática de sales biliares presentes en la sangre sinusoidal es sumamente eficaz, como lo prueba el que durante un solo paso de sangre por los sinusoides, los hepatocitos de la periferia lobulillar capten entre el 60-90% de sales biliares que llegan y que sean muy pocas las que queden para ser captadas por los hepatocitos de la región centrolobulillar. Esta eficiente captación de sales biliares se produce gracias a que en la pared basolateral de los hepatocitos se localizan los transportadores NTCP y OATP. Como hemos mencionado más arriba, la NTCP transporta sales biliares conjugadas aprovechando el gradiente electroquímico generado por la Na^+/K^+-ATPasa. Por el contrario, los OATP transportan sales biliares no conjugadas y otros aniones orgánicos acoplados a la salida de CO_3H^- y de GSH. Gracias a la actividad de estas bombas de sales biliares, las concentraciones de éstas en las células hepáticas pueden llegar a ser hasta 10 veces superiores a las existentes en la sangre. La captación hepática de sales biliares es más eficaz (80-90%) para las más hidrofílicas (conjugadas y trihidroxiladas) que para las sales biliares menos hidrofílicas (50-60%) (no conjugadas, mono- o dihidroxiladas) (Fig. 59.5). La actividad de este sistema puede ser estimulada por la insulina, alfa-adrenérgicos, glucagón, corticoides y otras hormonas y frenada por el etinil-estradiol y por fármacos tales como la clorpromazina.

Una vez dentro de las células, las sales biliares son transportadas hacia el polo biliar por la *glutatión-S-transferasa* y con la participación de microfilamentos y del aparato de Golgi. Durante su travesía intracelular, las sales biliares son conjugadas con la glicina o la taurina y a ellos se suman las sales biliares que están siendo sintetizadas a partir del colesterol.

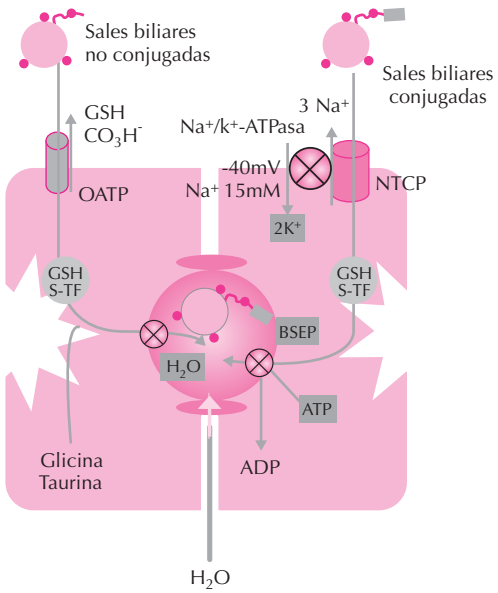


Figura 59.5. Secreción biliar dependiente de las sales biliares. Las sales biliares pasan a las células para compensar el vacío dejado por el sodio al ser bombeado por la ***Na+/K+-ATPasa***. La actividad de esta enzima crea un gradiente electroquímico entre ambos lados de la membrana basolateral de las células. En el interior de las células la concentración de Na^+ es de 15 mM y el potencial eléctrico de –40 mV. Las sales biliares son transportadas por el citoplasma unidas principalmente a la *glutatión-S-transferasa* (GSH-S-TF). Los transportadores de aniones orgánicos, ***OATP***, captan de la sangre sales biliares no conjugadas y las envían al citoplasma celular. En este lugar se conjugan con la glicina y la taurina. En la membrana canalicular, el transportador ***BSEP*** excreta estas sales biliares a la bilis consumiendo la energía aportada por el ATP. La concentración de sales biliares en el canalículo biliar llega a ser 1000 veces superior a la existente en la sangre. Esta diferencia osmolar fuerza el paso de agua desde la sangre a la luz del canalículo biliar, preferentemente a través de las uniones estrechas.

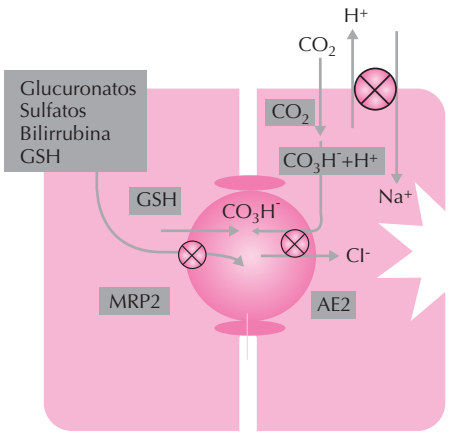


Figura 59.6. Formación del flujo biliar independiente de las sales biliares. Este flujo biliar está relacionado con la excreción de CO_3H^- y de glutatión (GSH). En el primer caso participa el intercambiador AE2, y en el segundo participa el transportador MRP2. El CO_3H^- se forma en el citoplasma celular a partir de CO_2 por la anhidrasa carbónica.

La salida de las sales biliares a través de la membrana canalicular es posible gracias a la intervención del transportador BSEP y de la energía aportada por la hidrólisis del ATP. Esta bomba consigue elevar la concentración de las sales biliares en el canalículo biliar hasta 1000 veces la existente en los hepatocitos. Este extraordinario gradiente osmótico entre la sangre y la bilis canalicular es el que atrae agua hacia la luz canalicular y el que determina el flujo biliar dependiente de las sales biliares. El paso de esta agua, junto con el de diversos cationes, se produce principalmente por vía paracelular, a través de las uniones estrechas.

2. Flujo biliar independiente de los ácidos biliares. En la formación de este flujo biliar intervienen dos mecanismos diferentes (Fig. 59.6). Uno de ellos es el que está ligado a la excreción de aniones orgánicos (bilirrubina conjugada, sulfatos, glucuronatos, etc.), es dependiente del glutatión y está mediado por el transportador MRP2 de la membrana canalicular. El segundo mecanismo supone la formación de CO_3H^- y H^+ a partir del CO_2 y del agua con la participación de la anhidrasa carbónica. El CO_3H^- es excretado en la bilis intercambiándolo por el Cl^- y con la mediación del intercambiador Cl^-/CO_3H^-, AE2.

Secreción de otros componentes de la bilis

La bilis, además de iones, agua y ácidos biliares, contiene lípidos que son muy poco solubles en el agua (lecitina) o totalmente insolubles en ella (colesterol). Si, a pesar de ello, estos lípidos permanecen disueltos en la bilis, se debe a que el colesterol se incorpora a micelas mixtas formadas por sales biliares y lecitina, además de por el propio colesterol o a vesículas esféricas constituidas casi exclusivamente por lecitina (véase Fig. 59.3). Lo primero es lo que ocurre cuando la concentración de colesterol en la bilis es baja. Cuando esa concentración es mayor, el colesterol se encuentra incluido en vesículas biliares. Para que la secreción de colesterol y de lecitina sea posible es necesaria la secreción previa de sales biliares. Tanto el colesterol como la lecitina proceden de la membrana canalicular de los hepatocitos. En ésta se sitúan los transportadores dependientes del ATP, la BSEP y la MDR3 ya mencionados. El transportador BSEP extrae sales biliares de los hepatocitos y los envía a la bilis de los canalículos. Al mismo tiempo, el transportador MDR3 trasloca la lecitina desde la capa interna (citoplasmática) de la membrana canalicular a la externa. De esta forma, alrededor de los puntos donde se localiza este transportador, la capa externa de la membrana se enriquece en lecitina. La interacción de las sales biliares de la luz canalicular con la membrana da lugar a que se forme una pequeña vesícula biliar unilamelar que se desprende a la bilis. A estas vesículas se incorpora el colesterol presente en la membrana canalicular (véase Fig. 59.3). La capacidad de estas vesículas para disolver colesterol es hasta 10 veces mayor que la de las micelas.

La bilirrubina y otros aniones orgánicos representan aproximadamente el 3% del residuo sólido biliar. La bilirrubina que llega al hígado se encuentra íntimamente unida a la albúmina, lo que impide su excreción urinaria y neutraliza su capacidad tóxica sobre los tejidos. En la superficie de los hepatocitos, la bilirrubina se separa de la albúmina para ser captada probablemente por el portador OATP1, que la introduce en las células. Este proceso está acoplado a la salida de CO_3H^- o de GSH (Fig. 59.7). En el interior de los hepatocitos, la bilirrubina se une a la proteína citosólica *glutatión-S-transferasa B* (proteína Y, ligandina) (Fig. 59.7). Esta proteína forma parte de una familia de portadores que participan en la fijación de fármacos, hormonas, aniones orgánicos y carcinógenos. Esta unión impide el reflujo de bilirrubina a la sangre, previene que ejerza efectos tóxicos sobre las organelas celulares y permite su transporte al retículo endoplásmico. Una parte de la bilirrubina es transportada unida a las membranas celulares y a los microtúbulos.

En las membranas del retículo endoplásmico existe una *uridín-difosfo-glucoronil transferasa* (UGT1A1) que conjuga la bilirrubina con dos moléculas de ácido glucurónico. En concreto, une este ácido a los grupos propiónicos de la bilirrubina (Fig. 59.8). Esta conjugación tiene lugar en dos pasos sucesivos, lo que conduce a la formación, primero de un monoconjugado y luego, de un diconjugado.

La glucuronización de la bilirrubina es esencial para su excreción biliar y eventualmente renal, ya que supone un cambio importante en su conformación molecular y en su solubilidad en el agua (Fig. 59.8). Su unión al ácido glucurónico transforma a la bilirrubina de liposoluble en hidrosoluble y, tras deshacer determinados puentes endomoleculares de hidrógeno, de ser una molécula enrollada sobre sí misma, pasa a ser relativamente lineal. Estos cam-

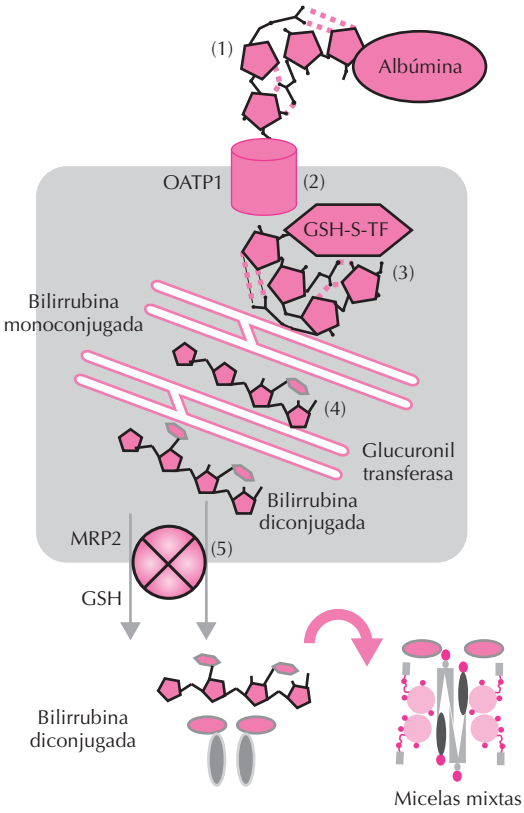


Figura 59.7. Secreción biliar de bilirrubina. La bilirrubina no conjugada, no soluble en el agua, circula por el plasma unida a la albúmina (1) y pasa a las células con la ayuda del transportador OATP1 (2). En el citoplasma se una a la glutatión-S-transferasa (GSH-S-TF), que lo conduce al retículo endoplásmico (3). En éste, los puentes de hidrógeno se rompen y su molécula se conjuga, en dos pasos sucesivos, con el ácido glucurónico (4). La bilirrubina diconjugada es hidrosolubre y es excretada a la bilis con la intervención de la MRP2. En la bilis puede incorporarse a micelas mixtas.

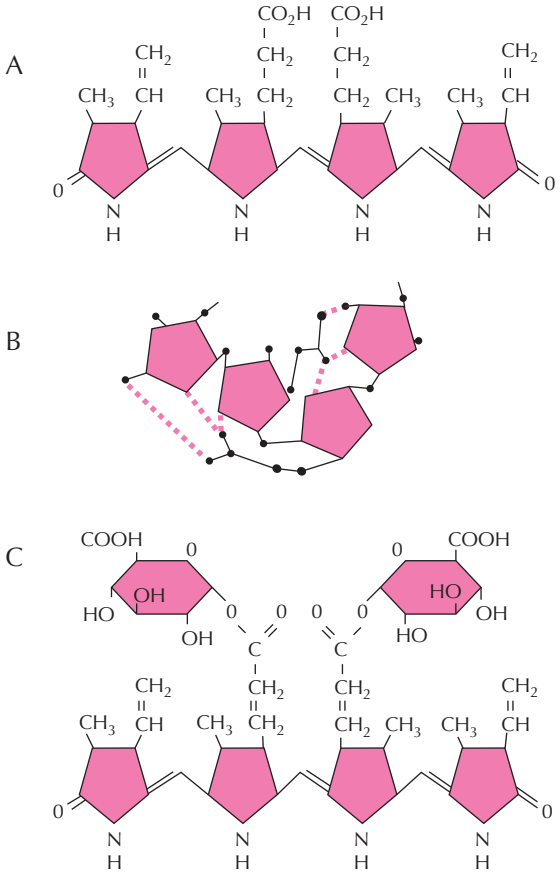


Figura 59.8. La bilirrubina IXa presente en la bilis humana se forma tras la rotura del puente meteno alfa del Hem. La presencia de los radicales propiónicos en los dos anillos pirrólicos centrales permite la formación de seis puentes de H, cuya importancia funcional es decisiva. La molécula adopta una estructura enrollada que oculta los grupos moleculares hidrófilos. Con ello la bilirrubina IXa pierde solubilidad en el agua. Su transporte por el plasma y a través de las membranas se realiza fijo a proteínas portadoras. En el interior de las células hepáticas los puentes de hidrógeno se rompen y los dos radicales propiónicos sirven para su unión a sendas moléculas de ácido glucurónico.

bios permiten que la bilirrubina se fije a un portador MRP2 y que sea secretada contra un gradiente de concentración de hasta 50 veces. Como se ha mencionado más arriba, este transportador de membrana consume la energía aportada por la hidrólisis del ATP. Este portador no es específico de la bilirrubina, sino que ésta lo tiene que compartir con otros aniones orgánicos y todos ellos compiten entre sí por su uso. La enfermedad de Dubin-Johnson se debe a mutaciones en el gen MRP2 que anulan su función. Las sales biliares facilitan la secreción de bilirrubina, tanto la conjugada como la no conjugada, probablemente tras incorporarla a micelas mixtas. Esto último es obligado en el caso de la bilirrubina no conjugada, pero no lo es en el caso de la conjugada. Sin embargo, por razones no bien conocidas, ambos tipos de bilirrubina se asocian en la bilis con micelas (véase Fig. 59.7). Se estima que el 60% de la bilirrubina presente en la bilis se excreta incluida en micelas mixtas. En ese porcentaje figura la totalidad de bilirrubina no conjugada (1 a 3% de la bilirrubina biliar).

Papel de las vías biliares en la formación de la bilis

La bilis formada en los canalículos biliares pasa a un sistema de conductos de calibre progresivamente creciente que desemboca en la luz del duodeno. Mientras que los canalículos biliares carecen de paredes propias, la luz de los restantes conductos está limitada por células específicas que forman sus paredes. Los conductos que forman este sistema y que llevan la bilis hasta el duodeno reciben diferentes nombres (Fig. 59.9). Los más pequeños (*canales de Hering*) están formados por unas pocas células aplanadas en contacto directo con las células hepáticas de la periferia lobulillar. Estos canales se continúan con los *conductillos biliares* o *colangiolos* (< 15 μm). Éstos se sitúan

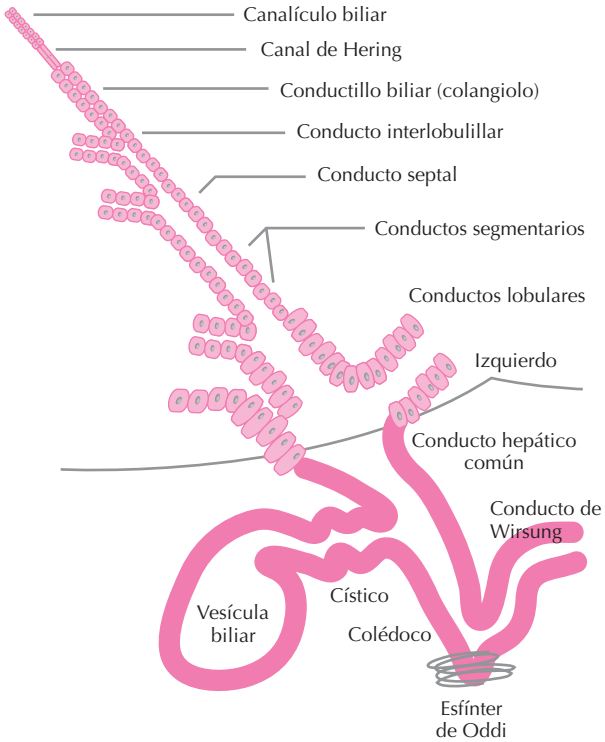


Figura 59.9. Vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas.

en la periferia de los espacios portales y están formados por 3 ó 4 células cuboides (< 10 μm de altura). En estos espacios y acompañados por una arteriola, se encuentran los *conductos biliares interlobulillares* (15-100 μm). Sus paredes están formadas por células más altas (10-14 μm), cuboides. La confluencia de varios de estos conductos interlobulillares da lugar a otros de mayor calibre (> 100 μm) (*conductos septales*), recubiertos por epitelio cilíndrico (> 14 μm). La unión de varios de estos conductos va originando conductos de calibre progresivamente mayor, hasta llegar a la formación de los denominados, primero, *conductos segmentarios* (400-800 μm) y, más adelante, *conductos hepáticos*. El hígado posee dos conductos hepáticos y cada uno de ellos recoge la bilis procedente de un lóbulo hepático. Todos estos conductos poseen paredes formadas por tejido conjuntivo que están tapizadas por un epitelio cilíndrico que reposa sobre la membrana basal. Los conductos hepáticos confluyen en el *conducto hepático común*, al cual le sigue el *conducto colédoco*. Estos conductos están revestidos también por un epitelio cilíndrico que asienta sobre una pared relativamente gruesa formada por tejido conjuntivo laxo, rico en fibras elásticas, y por fibras musculares longitudinales y oblicuas. Antes de desembocar en el duodeno, el conducto colédoco y el conducto pancreático se unen para drenar juntos en la papila duodenal mayor. El músculo liso de la pared del colédoco se hace más prominente a medida que se aproxima al duodeno. Cuando el colédoco se interna en la pared del duodeno, su luz se estrecha por verse reforzadas sus capas musculares por otra nueva capa de fibras musculares circulares. Esta zona es la que se conoce como esfínter de Oddi.

En situación lateral al conducto colédoco y a manera de un gran divertículo se sitúa la *vesícula biliar*, en la cual se almacena la bilis durante los períodos interdigestivos (Fig. 59.9). Su pared está formada por una capa muscular plexiforme, una adventicia y una serosa. La mucosa está plegada con depresiones profundas que pueden penetrar en el espesor de la capa muscular (*criptas de Rokitansky-Aschoff*). Sus células son cilíndricas altas, con núcleo basal oval y citoplasma pálido.

La bilis canalicular recién formada en el lobulillo hepático sufre diversas modificaciones a su paso por todo este sistema de conductos, incluida la vesícula biliar. En efecto, la bilis colangiolar aumenta su flujo, su alcalinidad y su contenido en bicarbonato pero pierde sales biliares. En este proceso juega un papel importante la secretina. El estímulo de la mucosa duodenal por el pH ácido, ácidos grasos o sales biliares provoca la liberación de secretina, la cual se une a receptores presentes en la membrana basolateral de las células de los conductos biliares. Esta unión se sigue de la formación de AMP cíclico (AMPc) con la mediación de una proteína G y de una adenilciclasa. El AMPc tiene varios efectos (Fig. 59.10). Por un lado, activa la proteína quinasa A (PKA) y ésta abre unos canales de cloro (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane regulator*, regulador transmembrana de la fibrosis quística) situados en el polo apical (biliar) de la célula. Consecuencia de ello es la salida de cloro a la luz biliar. Este canal no funciona correctamente en la *fibrosis quística*. La salida del cloro se encuentra acoplada con su intercambio por CO_3H^-. Es decir, el Cl^- vuelve a entrar en las células intercambiándose por CO_3H^-, el cual sale a la bilis y la alcaliniza. La concentración de éste aumenta desde 19-25 mM hasta 60 mM. Esta reentrada del Cl^- la realiza el intercambiador Cl^-/CO_3H^-, AE2. La segunda consecuencia de la formación de AMPc es que la acuaporina-1, presente en vesículas citoplásmicas subapicales, se incorpora a la membrana apical de las células y contribuye a formar en ésta unos canales que permiten la salida de agua a la bilis. Todos estos canales y el intercambiador se expresan preferentemente en las células de los conductos biliares de tamaño mediano y grande.

En la membrana apical de las células de los conductos se sitúa también: 1) un cotransportador de sodio y glucosa (SGLT1, *Na/glucose transporter*, cotransportador de Na^+ y glucosa), 2) un transportador de sales biliares dependiente del sodio (iBAT, ISBT, *Ileal sodium dependent bile salt transporter*) y 3) un canal de cloro sensible al calcio, no relacionado con el AMPc. El primero capta glucosa y sodio de la bilis, el segundo reabsorbe pequeñas cantidades de sales biliares y de sodio y el último permite la salida de cloro de las células, principalmente cuando falla el canal CFTR. En la membrana basolateral de las células de los conductos biliares también se han identificado numerosos transportadores. Los más significativos son: 1) Na^+/K^+-ATPasa, similar a la existente en los hepatocitos. Genera un

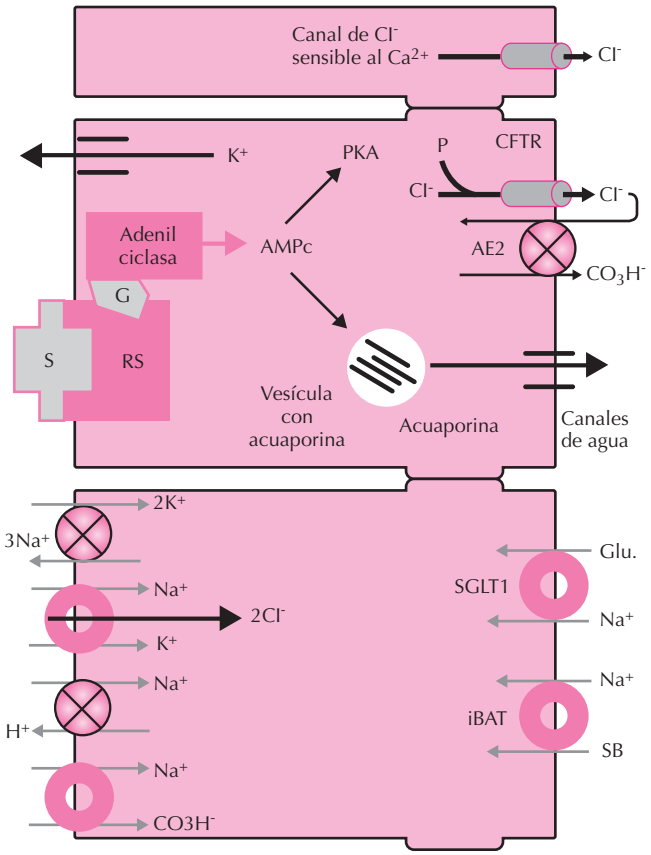


Figura 59.10. Transportadores presentes en las células de los conductos biliares. La secretina (S), tras unirse a su receptor (RS) en la pared basolateral de los hepatocitos, y con la mediación de una proteína G y de la adenilciclasa, da lugar a la formación de un AMP cíclico (***AMPc***). Éste tiene dos efectos: 1) activación de la proteína quinasa A (***PKA***), la cual fosforila y activa un canal de cloro que permite su secreción a la bilis. El cloro secretado es reabsorbido nuevamente por el intercambiador Cl^-/CO_3H^-, ***AE2***, que excreta bicarbonato y alcaliniza la bilis. 2) El AMPc determina que moléculas de acuaporina, que se encuentran en vesículas citoplásmicas, sean trasladadas y se depositen en la membrana apical de las células. En este lugar se organizan formando un canal para la salida de agua. En la membrana basal hay además una Na^+/K^+-ATPasa, un cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$, otro $Na+/Co_3H^-$, un intercambiador H^+/Na^+ y un canal para la salida de K^+. En la membrana apical existe también un cotransportador de sodio y glucosa (***SGLT1***), que absorbe estos elementos desde la bilis, y un intercambiador Na+/sales biliares (***iBAT***), que absorbe sales biliares y secreta sodio.

gradiente electroquímico transmembrana que facilita el transporte de otros elementos. 2) cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$, que bombea gran cantidad del Cl^- que posteriormente será secretado en la luz biliar por el canal CFTR. 3) canal de K^+, que evita que la célula se hinche. 4) el intercambiador Na^+/H^+ impide que el citoplasma celular se acidifique durante el proceso de secreción de CO_3H^-. 5) Al mismo fin contribuye el cotransportador Na^+/CO_3H^- (Fig. 59.10).

COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LA BILIS

La bilis producida por el hígado es una solución acuosa isotónica con el plasma en la que se hallan los mismos componentes electrolíticos inorgánicos del plasma, junto con solutos orgánicos (sales biliares, colesterol, fosfolípidos, pigmentos biliares) y bajas concentraciones de proteínas.

Los ácidos o sales biliares (3-45 mmol/L) son sintetizados por el hígado a partir del colesterol y con la participación de la enzima limitante colesterol 7α-hidroxilasa. Se trata de moléculas anfipáticas, en las que hay radicales hidrofílicos e hidrofóbicos. En el agua, estas moléculas se agrupan formando micelas simples, en las que los polos hidrofílicos se orientan hacia el exterior, en contacto directo con el agua, y los hidrofóbicos se disponen hacia el interior (Fig. 59.11*A*). Los ácidos biliares primarios, sintetizados por el hígado, son el ácido cólico (35% de los totales) y el ácido quenodesoxicólico (35%). El primero posee tres grupos hidroxilo y el segundo dos. Además, en la bilis se encuentran el ácido desoxicólico (24%) y el ácido litocólico (1-3%) que proceden, respectivamente, de los ácidos cólico y quenodesoxicólico tras la pérdida de un radical hidroxilo. Todos estos ácidos o sales son conjugados por el hígado con la glicina o la taurina. Otro anión orgánico importante es el glutatión reducido (GSH) y oxidado (GSSG) y los conjugados con el GSH.

El fosfolípido principal de la bilis es la fosfatidil-colina (lecitina) (140-810 mg/dL). Su molécula tiene también dos polos y es muy poco soluble en el agua (Fig. 59.11*B*). Las moléculas de lecitina se ordenan formando membranas o discos planos bimoleculares a los que pueden incorporase moléculas de colesterol. En estas capas, las moléculas de lecitina se ordenan de forma que en la superficie externa se disponen los polos hidrofílicos y en el espesor los hidrofóbicos. Cuando la cantidad de lecitina es muy grande, se forman vesículas unilamelares de dos capas de fosfolípidos entre cuyas moléculas se intercala el colesterol (Fig. 59.11*C*).

El colesterol es prácticamente insoluble en el agua, a pesar de lo cual la bilis contiene de 90 a 310 mg/dL. Es sintetizado en el hígado con la participación de la hidroximetil-glutaril CoA (HMG-CoA) reductasa y se encuentra formando parte integral de las membranas celulares. En la bilis normal, se encuentra solubilizado en forma de micelas simples, con sales biliares, o de micelas mixtas, con sales biliares y fosfolípidos. Cuando la concentración de colesterol en la bilis aumenta, el colesterol queda incluido en las paredes de vesículas unilamelares de fosfolípidos (Fig. 59.11*C*).

La bilirrubina se halla en la bilis en concentraciones que oscilan entre 1 y 2 mmol/L, de los cuales el 2-5% no está conjugada. Tanto la fracción conjugada como la no conjugada se encuentran en la bilis asociadas a las micelas. La bilis contiene también proteínas (2-20 mg/mL), principalmente albúmina, enzimas lisosomales y de membrana, citoquinas, haptoglobina, apotransferrina e inmunoglobulina A.

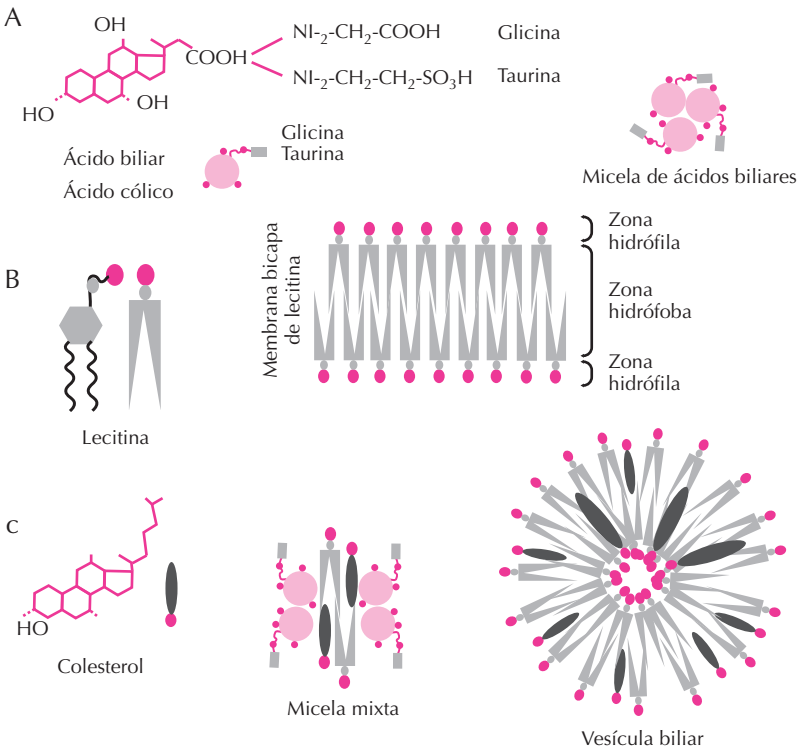


Figura 59.11. Lípidos biliares. *A)* Representación esquemática de un ácido biliar (ácido cólico) aislado formando micelas, y su forma de conjugación con la glicina y la taurina. *B)* Fosfolípido (lecitina) y su representación esquemática en forma de membrana bicapa. *C)* Colesterol y su representación esquemática. Micela mixta constituida por sales biliares, lecitina y colesterol. Vesícula fosfolipídica con moléculas de colesterol en su espesor.

FUNCIONES DE LA BILIS

La bilis posee varias funciones: 1) proporcionar al intestino ácidos biliares que faciliten la absorción de grasas y de vitaminas liposolubles, 2) eliminar sustancias endógenas o exógenas, tales como la bilirrubina, metales, fármacos, tóxicos y productos residuales, 3) homeostasis del colesterol y 4) proteger al intestino frente a infecciones mediante la secreción de IgA y citoquinas inflamatorias.

De todas las funciones mencionadas, destaca la relacionada con la absorción intestinal de grasas y de vitaminas liposolubles. Para que los lípidos de los alimentos puedan ser absorbidos por el intestino, deben sufrir un proceso que los permita permanecer en solución acuosa y alcanzar la superficie de los enterocitos. Este proceso consta de varias fases: emulsificación, lipólisis, micelación, liberación de las micelas y paso a los enterocitos (Fig. 59.12).

Los triglicéridos, fosfolípidos, colesterol, vitaminas liposolubles, etc. de los alimentos sufren una primera emulsificación durante la masticación y por las contracciones del estómago. Para la formación de una emulsión fina sobre la que puedan actuar las enzimas pancreáticas (lipasa, fosfolipasa A_2, colesterol-esterasa) son fundamentales los fosfolípidos de los alimentos y las sales biliares y fosfolípidos de la bilis. Todos estos forman una fina película que rodea a cada gota de lípidos. Sobre esas microgotas actúan la lipasa y las restantes enzimas lipolíticas del páncreas. La fosfolipasa A_2 digiere los fosfolípidos de la superficie de las microgotas y, de esta forma, permite que la lipasa acceda a los triglicéridos de esas gotas. Para que las fosfolipasa A_2 ejerza su función en condiciones óptimas es necesaria la presencia de sales biliares y de calcio. La lipasa, con la colaboración de la colipasa pancreática, realiza la digestión parcial de las triglicéridos, liberando ácidos grasos y 2-monoglicéridos. Los productos de esta lipólisis, al igual que otros lípidos (colesterol, vitaminas A, E, D, K), son solubilizados en el agua al ser incorporados a micelas de sales biliares y fosfolípidos. Éstas se forman cuando la concentración de las sales biliares en la luz intestinal supera lo que se denomina "concentración micelar crítica" (3 mM). La capacidad de las micelas de sales biliares para solubilizar lípidos aumenta de forma considerable cuando en ellas existen también fosfolípidos biliares.

Incorporados a estas micelas, los lípidos se aproximan a las células intestinales. La capa de agua que las recubre tiene un pH ligeramente ácido, suficiente para que los ácidos grasos y 2-monoglicéridos pierdan su solubilidad en las micelas, se liberen de éstas, se protonicen y puedan pasar a las células intestinales. Aunque se ha considerado que este paso se producía por difusión pasiva, cada vez se cuenta con más pruebas de que al menos algunos lípidos (ácidos grasos) se absorben de forma activa con la mediación de transportadores específicos.

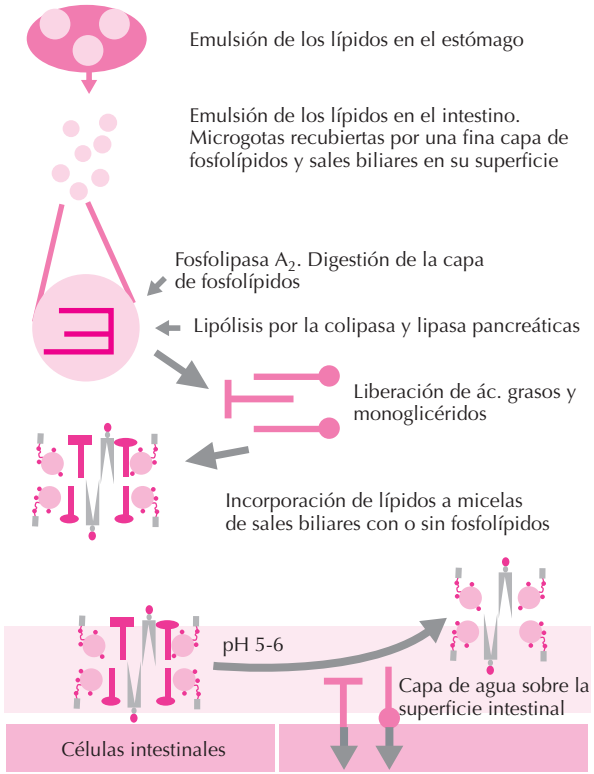


Figura 59.12. Papel de la bilis en la digestión intestinal de los lípidos.

MOTILIDAD DE LA VÍA BILIAR

La llegada de alimentos al duodeno provoca la contracción de la vesícula, la relajación del esfínter de Oddi y el aumento del flujo biliar hepático. Estos efectos conducen a que la vesícula vacíe el 50-75% de su contenido en el duodeno. El control motor de la vesícula es doble: hormonal y neural. La principal hormona implicada en la respuesta vesicular a la ingesta de alimentos es la colecistoquinina (CCK). Se trata de un polipéptido de 33 aminoácidos, producido y liberado por células especializadas del sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxilation*, sistema de captación y descarboxilación de los precursores de las aminas), situadas en la mucosa duodenal. Es liberada en respuesta a la presencia de H^+, grasas o aminoácidos en la luz del duodeno, pero su liberación se inhibe por la presencia en ese lugar de sales biliares o de tripsina. Como respuesta a los alimentos se liberan otras sustancias. Unas actúan como agonistas y otras como antagonistas de la contracción vesicular. Entre las primeras figuran la gastrina, la secretina, el estímulo vagal, el simpático α-adrenérgico y la distensión antral. Entre los factores que relajan la pared vesicular figuran la somatostatina, el polipéptido pancreático, el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y el estímulo símpático β-adrenérgico.

Durante los períodos interdigestivos, se produce el llenado vesicular, lo cual está determinado por la tasa de secreción biliar y por la resistencia al flujo biliar que opone el esfínter de Oddi. En estas fases, este esfínter está contraído, con una presión de 4 a 15 mm Hg por encima de la presión duodenal, lo que repercute sobre la presión en el conducto colédoco (12 mm Hg). Como la presión en el conducto cístico es de unos 8 mm Hg y la de la vesícula de 10 mm Hg, la bilis fluye hacia esta última. En contra de lo que se creía en otros tiempos, la vesícula tiene contracciones rítmicas durante las cuales vacía del 20 al 30% de su contenido. Estas contracciones coinciden con el paso

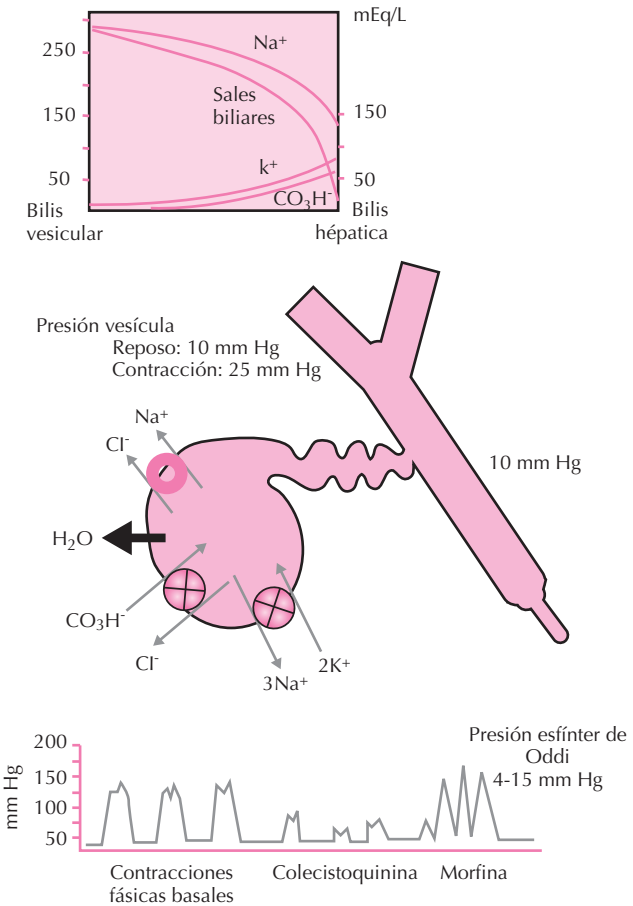


Figura 59.13. Función del sistema biliar de grandes conductos. La resistencia del esfínter de Oddi permite la retención de la bilis en el conducto colédoco y el llenado vesicular. En ésta se produce la reabsorción de Na^+, Cl^-, K^+ y agua, por lo que el volumen de la bilis disminuye y sus componentes se concentran. Estos movimientos electrolíticos están determinados por la presencia en las células epiteliales de un cotransportador Na^+/Cl^- y de dos intercambiadores, uno Cl^-/CO_3H^+ y otro Na^+/K^+. La presión en el conducto colédoco suele ser de unos 10 mm Hg, mientras que en el esfínter es de unos 4 a 15 mm Hg por encima de la existente en el duodeno. Sobre esa presión esfinteriana basal, se producen contracciones fásicas (3 a 7 minutos) de 4.3 ± 0.5 segundos de duración, durante las cuales la presión puede ascender entre 100 y 150 mm Hg. La frecuencia, amplitud y duración de estas ondas pueden verse influenciadas por diversos factores hormonales.

por el duodeno del complejo motor migratorio (fase II), y parecen estar mediadas por la motilina. La finalidad de estas contracciones parciales sería la de evitar el reposo y la sedimentación biliar y, por ello, tendrían un efecto preventivo de la formación de cálculos biliares. Durante estas fases interdigestivas, la bilis retenida en la vesícula pierde hasta el 90% de su volumen en cuatro horas y se concentra. La concentración del Na^+, que en la bilis hepática es de 150 mEq/L, alcanza en la vesícula los 300 mEq/L, en tanto que los ácidos biliares pasan de 30 a más de 300 mEq/L. Por el contrario, las concentraciones del Cl^-, K^+ y CO_3H^- descienden a 5-10 mEq/L. En estos cambios que sufre la bilis durante su permanencia en la vesícula juegan un papel importante los transportadores iónicos existentes en las células epiteliales de la mucosa vesicular. En la membrana apical de estas células se han identificado: 1) un cotransportador Na^+/Cl^- que reabsorbe estos iones de la bilis; 2) un intercambiador Na^+/H^+; y 3) un intercambiador Cl^-/CO_3H^-. Los gradientes osmolares creados por estos movimientos iónicos son los que determinan la absorción de agua y la concentración de la bilis. No está claro si el agua se transporta siguiendo a esos iones a través de las células o lo hace por vía paracelular a través de la uniones estrechas. Lo más probable es que intervengan estas dos vías. Al menos, el 30% de agua que se reabsorbe en la vesícula lo hace por vía paracelular (Fig. 59-13).

El esfínter de Oddi juega un papel decisivo en la determinación del flujo biliar. Este esfínter mantiene una presión de reposo elevada, entre 4 y 15 mm Hg por encima de la existente en el duodeno. Sobre esa presión basal se producen elevaciones intermitentes, fásicas, de 100 a 150 mm Hg de amplitud, y una frecuencia de 3 a 7 por minuto. Estas contracciones están también asociadas al paso del complejo motor migratorio por el duodeno. Su relajación lo está con la fase I de ese complejo.

Durante el período digestivo se produce la relajación del esfínter de forma coordinada con la contracción de la vesícula. Ambas respuestas están mediadas por la CCK. Otros factores hormonales y neurológicos pueden controlar la presión de este esfínter. Por ejemplo, el óxido nítrico disminuye su presión, en tanto que la motilina, la morfina y la petidina la aumentan.

BIBLIOGRAFÍA

Alpini G, Roberts S, Kuntz SM *et al*. Morphological, molecular, and functional heterogeneity of cholangiocytes from normal rat liver. *Gastroenterology* 1996; 110:1636-1643.

Alpini G, McGill JM, LaRusso NF. The pathobiology of biliary epthelia. *Hepatology* 2002; 35:1256-1268.

Berk PD, Jansen PLM. Hepatic transporters, hepatic transport, and its diseases. *Semin Liv Disease* 2000; 20:247-408.

Boyer JL. Bile duct epithelium: frontiers in transport physiology. *Am J Physiol* 1996; 270:G1-G5.

Boyer JL, Nathanson MH. Bile formation. En : Schiff ER., Sorrel MF, Maddrey WC, (ed.). *Schiff's Diseases of the liver*. Lippincott Williams & Wilkins 1999; 118-146.

Carey MC, Duane WC. Enterohepatic Circulation. En: Arias I., Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA, (eds.). *The Liver: Biology and Pathobiology.* 3ª edición. New York, Raven Press, Ltd., 1994; 719-767.

Csendes A, Kruse Z, Funch-Jensen P *et al*. Pressure measurements in the biliary and pancreatic duct systems in controls and in patients with gallstones, previous cholecystectomy or common bile duct stones. *Gastroenterology* 1979; 77:1203-1210.

Erlinger S. Bile Flow. En: Arias I., Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA, (eds.). *The Liver: Biology and Pathobiology.* 3ª edición. New York, Raven Press, Ltd., 1994; 769-786.

Fitz JG. "The Ins and Outs of Cholangiocyte Physiology. En: LaRusso NF, Ludwig JW, Carr-Locke DL, (eds.). *Diseases of the Bile Ducts: Pathogenesis, Pathology and Practice.* AASLD, 1996; 19-25.

Ludwig JW. Quantitative Anatomy of the Biliary tract: The Future is Now". En: LaRusso NF, Ludwig JW, Carr-Locke DL, (eds.). *Diseases of the Bile Ducts: Pathogenesis, Pathology and Practice*. AASLD, 1996; 13-18.

Meier PJ, Stieger B. Bile salts transporters. *Ann Rev Physiol* 2002; 64:635-661.

Müller M, Jansen PLM. Mechanism of bile secretion. En: Zakim D, Boyer TD (eds.). *Hepatology.* Philadelphia, Saunders, 2003; 271-289.

Paulusma CC, Kool M, Bosma PJ *et al*. A mutation in the human canalicular multispecific organic anion transporter gene causes the Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology* 1997; 25:1539-1542.

Stotland BR, Kochman ML. Biliary motility. *Current Opinion in Gastroenterology* 1996; 12:482-490.

Tierney S, Pitt HA, Lillemoe KD. Physiology and pathophysiology of gallbladder motility. *Surg Clin North Am* 1993; 73:1267-1290.

Ujházy P, Kipp H, Misra S *et al*. The biology of the bile canaliculus. En: Arias IM, (ed.). *The Liver. Biology and Pathobiology* 4ª edición. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 361-372.

Whedon GD, Carey W. The physical chemistry of bile in health and disease. *Hepatology* 1984; (4):1S-252S.

Capítulo 60

Motilidad del intestino delgado

Antonio Ruiz de León, Concepción Sevilla,
Julio Pérez de la Serna y Manuel Díaz Rubio

- Introducción
- Características de la actividad eléctrica del intestino delgado
- Complejo motor migratorio interdigestivo (CMM)
- Patrón de motilidad postingesta
- Vaciamiento del intestino delgado
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El intestino delgado es el segmento del tubo digestivo de mayor longitud; comienza proximalmente a nivel del píloro, que lo separa del antro gástrico, y termina distalmente al nivel de la válvula ileocecal, también denominada válvula de Bahuin. Su longitud es de 4-7 m, dependiendo del tono de la pared muscular y del método utilizado para su medición. La actividad motora a este nivel tiene dos finalidades: 1) facilitar la digestión y la absorción de los alimentos favoreciendo la propulsión del quimo, y 2) una función defensiva, impidiendo la proliferación bacteriana y reduciendo el tiempo de contacto de algunos componentes agresivos de la dieta.

Al igual que en el estómago, en el intestino delgado se producen dos patrones claramente diferenciados: el patrón digestivo y la actividad motora durante el período en ayunas.

Durante la fase digestiva, la actividad motora garantiza la mezcla, la absorción y la propulsión del alimento y las secreciones gastrointestinales. La mezcla se realiza mediante contracciones que parecen dividir al intestino en segmentos (contracciones segmentarias), durante las cuales el contenido intestinal se desplaza a ambos lados de la contracción, para volver a quedar en el mismo lugar cuando se produce la relajación. La propulsión se efectúa cuando las contracciones segmentarias se suceden generando un gradiente aboral o por la acción de contracciones peristálticas de corto alcance.

Esta actividad contráctil puede modificarse en diferentes puntos a lo largo del intestino como consecuencia de reflejos locales; así, la distensión por el quimo de la luz intestinal desencadena una contracción proximal y una relajación distal que facilita el desplazamiento del material en dirección caudal (Fig. 60.1). La sobredistensión de un segmento intestinal origina la relajación del músculo liso del resto del intestino, lo que se conoce como reflejo intestino-intestinal.

Durante la fase interdigestiva, el intestino delgado, que debe mantener la luz intestinal vacía, no está en reposo, sino que mantiene contracciones periódicas que progresan distalmente, propulsando los residuos y evitando así el estacionamiento de secreciones y una excesiva proliferación bacteriana.

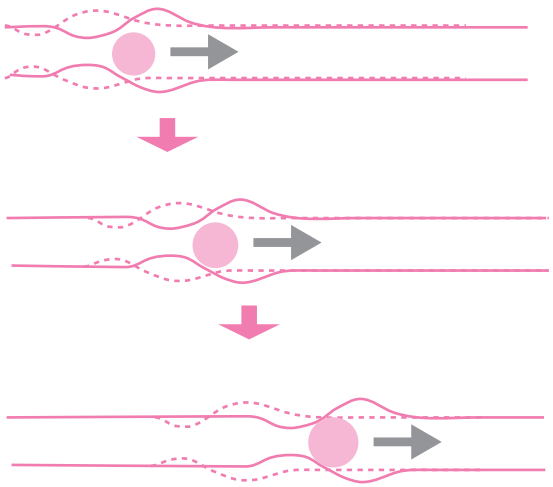


Figura 60.1. Secuencia de relajación y contracción que facilita la propulsión en los movimientos peristálticos.

CARACTERÍSTICAS DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL INTESTINO DELGADO

El músculo del intestino delgado, como ya se ha explicado previamente, muestra dos tipos de potenciales: las ondas lentas y el potencial de acción. Las ondas lentas, también denominadas ritmo eléctrico basal (REB) y potencial de marcapaso, son cambios pequeños y rítmicos en el potencial de membrana. Se propagan distalmente a una velocidad de conducción de 2 cm/s en el intestino delgado proximal. No tienen relación con la contracción muscular, ocurren continuamente y se origina en el duodeno descendente. El ritmo de estas ondas desciende distalmente, de 12 ciclos/min (cpm) en el duodeno a 8 cpm en el intestino distal, siendo llamado también gradiente de frecuencia de la onda lenta.

Los potenciales en espiga, potenciales de acción o potenciales rápidos, aparecen siempre en relación con la onda lenta y no de forma constante. Están relacionados con la contracción muscular, y la fuerza de estas contracciones depende del número y amplitud o tamaño de las espigas (Fig. 60.2).

En términos eléctricos la actividad cíclica intestinal se denomina complejo mioeléctrico interdigestivo (CMI), y

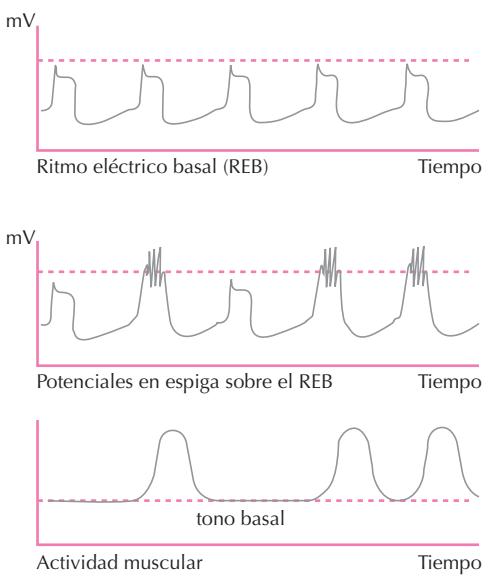


Figura 60.2. Actividad eléctrica y mecánica del músculo liso que muestra la relación entre las fluctuaciones del potencial de membrana y la actividad contráctil.

presenta su equivalente mecánico, como se expone posteriormente. El CMI está constituido por 4 fases que se repiten periódicamente cada 90-120 minutos y se diferencian entre sí por el porcentaje de ondas lentas que van seguidas de potenciales de acción:

• Fase I. Es un período de reposo, donde las espigas están ausentes. Su duración es de aproximadamente 50 minutos y ocupa el 40-60% del CMI.
• Fase II. En esta fase se registran espigas esporádicas o intermitentes. Dura alrededor de 30 minutos y ocupa el 20-30% del complejo.
• Fase III. Es la fase más característica, donde las ondas lentas se acompañan de potenciales de acción y éstos alcanzan su máxima frecuencia. Su duración es de 6-10 minutos, y ocupa el 50% del CMI. La velocidad de migración media de la actividad de esta fase es de 4-6 cm/min en la primera parte del intestino delgado y desciende a 1-2 cm/min en el íleon terminal.
• Fase IV. Constituye un período transitorio de reposo; es una fase irregular, su duración es de alrededor de 2-4 minutos y ocupa el 0.5% del CMI.

La duración de la fase III es relativamente constante, pero la de las otras varía de ciclo a ciclo.

COMPLEJO MOTOR MIGRATORIO INTERDIGESTIVO (CMM)

El intestino delgado posee un patrón de motilidad bien organizado, tanto en la fase digestiva como en la interdigestiva. La actividad motora cíclica en cualquier nivel del intestino delgado tiene cuatro fases bien definidas, que se reciclan continuamente, hasta que son interrumpidas por las comidas. Se correlaciona con las fases de actividad eléctrica o CMI.

• Fase I. Es una fase quiescente, con poca o nula actividad.
• Fase II. Se caracteriza por una actividad motora irregular e intermitente, que se torna más intensa cerca del final de esta fase. Durante ella se han visto dos patrones diferentes de motilidad. Uno consiste en ráfagas de una o pocas contracciones que alternan con períodos cortos de reposo. Esta actividad se repite a intervalos periódicos de 1 o 2 minutos. Las contracciones de estas ráfagas pueden ser segmentarias o progresivas. El segundo patrón consiste en contracciones peristálticas sencillas que se propagan a la misma velocidad de las ondas lentas.
• Fase III. También llamada frente de actividad, consiste en una actividad rítmica a ráfagas, que dura varios minutos y migra distalmente (Fig. 60.3). Las ondas de contracción del frente de actividad son altamente propulsivas y se propagan a la frecuencia de las ondas lentas (2 cm/s).
• Fase IV. Es un corto período desigual de contracciones intermitentes que da paso a la fase I. Muchos autores ignoran esta fase IV por su inconstancia, y consideran el ciclo dividido en las tres fases restantes.

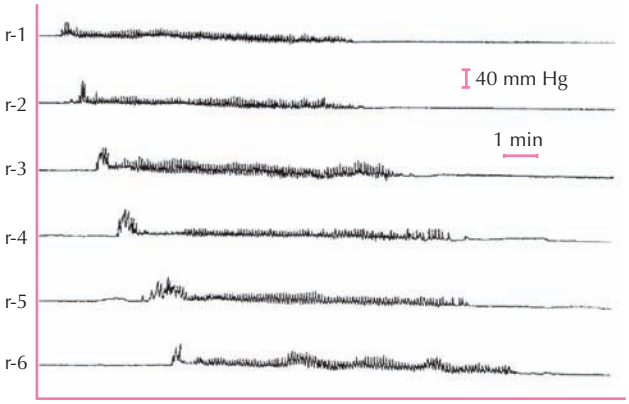


Figura 60.3. Registro de la fase III del CMM en su progresión a lo largo del yeyuno.

En el intestino delgado, el complejo motor o actividad mioeléctrica comienza en el duodeno y lentamente migra a lo largo del mismo, con lo que un nuevo ciclo comienza en el estómago. El mecanismo de iniciación y migración es complejo, pero parece estar controlado por mecanismos entéricos neurales.

PATRÓN DE MOTILIDAD POSTINGESTA

La comida interrumpe el ciclo interdigestivo, siendo éste remplazado por un patrón de actividad eléctrica y mecánica irregular y sin relación. La duración y la intensidad de esta interrupción dependen y son proporcionales al valor calórico, la composición química y las propiedades físicas del alimento. Después de una comida, cuando el CMM reaparece, transcurridas pocas horas, la actividad de la fase III generalmente empieza en el yeyuno o el íleon, y los ciclos subsiguientes empiezan ya normalmente en el duodeno proximal. Durante esta fase pueden ocurrir contracciones intermitentes, pero no existe ningún ritmo cíclico.

VACIAMIENTO DEL INTESTINO DELGADO

La unión entre el intestino delgado y el colon es el esfínter ileocecal o válvula de Bahuin, que regula la entrada del quimo en el intestino grueso. Normalmente este esfínter está cerrado, pero las contracciones peristálticas del íleon terminal hacen que se relaje, y pase al colon parte del quimo. También existen reflejos de largo alcance que hacen que el contenido del intestino delgado pase al intestino grueso, como el reflejo gastroileal, que hace que después de una ingesta, se estimule el vaciamiento del íleon.

BIBLIOGRAFÍA

Basilisco G, Phillips SF. The small bowel and the ileocaecal region. En: Devinder Kumar, David Wingate. *An illustrated guide to gastrointestinal motility*. London, Edit. Churchill Livingstone, 1993; 410-426.

Champion MC, McCallum R W. Physiology, diagnosis and therapy in GI motility disorders. *The Medicine Publishing Foundation*. Oxford-Toronto-Sydney-Philadelphia, 1988.

Diamant NE. Physiology of esophageal motor function. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18/2:179-194.

Duthie H L. Defecación y esfínteres anales. *Clin Gastroenterol* 1984; 10/3:185-196.

Gordon Ph H. The anorectum: anatomic and physiologic considerations in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16/1:1-15.

Pons Romero F. Motilidad normal del intestino delgado (yeyuno, íleon). En: Manuel Díaz-Rubio. *Trastornos motores del aparato digestivo*. Madrid, Panamericana, 1996; 181-185.

Ratan S. Neural regulation of gastrointestinal motility: nature of neurotransmission. *Med Clin North Am* 1981; 65/6: 1129-1147.

Sarna K, Otterson M F. Small intestinal physiology and pathophysiology. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18/2:375-404.

Sarna SK. Myoelectrical and contractile activities of the gastrointestinal tract. En: Schuster Crowell Koch. *Atlas of gastroeintestinal motility in heath and disease*. 2ª Edition. London, Edit. Bc Decker. Hamilton, 2002; 1-18.

Sevilla Mantilla C, Pérez DF, La Serna J, Ruiz De León A.: Motilidad del intestino grueso. En: Díaz-Rubio M. *Plan de actualización en gastroenterología*. EMISA, 1988; 5: 47-59.

Capítulo 61

Secreción y absorción intestinales

Carmen Ariznavarreta

- Introducción
- Recuerdo anatómico del intestino delgado
- Histología
- Formas de transporte intestinal
- Secreción intestinal
- Procesos digestivos intestinales
- Absorción de hidratos de carbono
- Absorción de proteínas
- Absorción de lípidos
- Absorción de agua
- Absorción y secreción de electrolitos y minerales
- Absorción de vitaminas
- Fisiopatología de la absorción intestinal
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La secreción intestinal tiene varias finalidades: facilitar el tránsito intestinal (moco), finalizar la digestión (enzimas), defender nuestro propio organismo del exterior (células defensivas) y participar en la homeostasis del organismo mediante las secreciones endocrinas.

La absorción es el paso de nutrientes ya degradados desde la luz del tubo intestinal hasta el medio interno. Algunos fármacos y algunos ácidos grasos de cadena media y el alcohol se pueden absorber en el estómago, pero la inmensa mayoría de nutrientes, vitaminas, iones, sales biliares y el agua se absorbe a lo largo del intestino.

RECUERDO ANATÓMICO DEL INTESTINO DELGADO

El intestino delgado es un tubo que mide unos 7 metros en los cadáveres, pero en el ser humano vivo tiene unos 3-4 metros de longitud.

Si dividimos todo el intestino delgado en 3 partes, la primera parte, que continúa directamente al estómago y rodea la cabeza del páncreas, se llama duodeno (por su longitud de doce pulgadas). Las 2/5 partes siguientes son el yeyuno y las 3/5 partes finales constituyen el íleon. Esta división obedece a criterios morfológicos, histológicos y funcionales:

- El duodeno es retroperitoneal y está fijo a la pared posterior del abdomen, mientras que el resto del intestino delgado se encuentra libre en la cavidad abdominal, sujeto únicamente por el peritoneo.
- El diámetro intestinal es mayor en la parte proximal que en la distal, siendo doble en el duodeno y el yeyuno que en el íleon terminal.
- La mucosa y la submucosa del intestino poseen unos pliegues llamados válvulas conniventes (véase más adelante) que son mayores y más abundantes en el duodeno y el yeyuno, desapareciendo prácticamente en el íleon terminal.
- En el íleon existen unos agregados de tejido linfoide (placas de Peyer) que no están presentes en el intestino proximal. Tienen carácter defensivo y se van atrofiando con la edad.

HISTOLOGÍA

El intestino delgado está constituido por varias capas (Fig. 61.1*A*):

- Serosa externa, formada por el peritoneo, que recubre el yeyuno y el íleon y sólo en la parte anterior al duodeno.
- Capa muscular doble, longitudinal en la parte externa y circular en la interna. Entre ambas se encuentra el plexo nervioso de Auerbach.

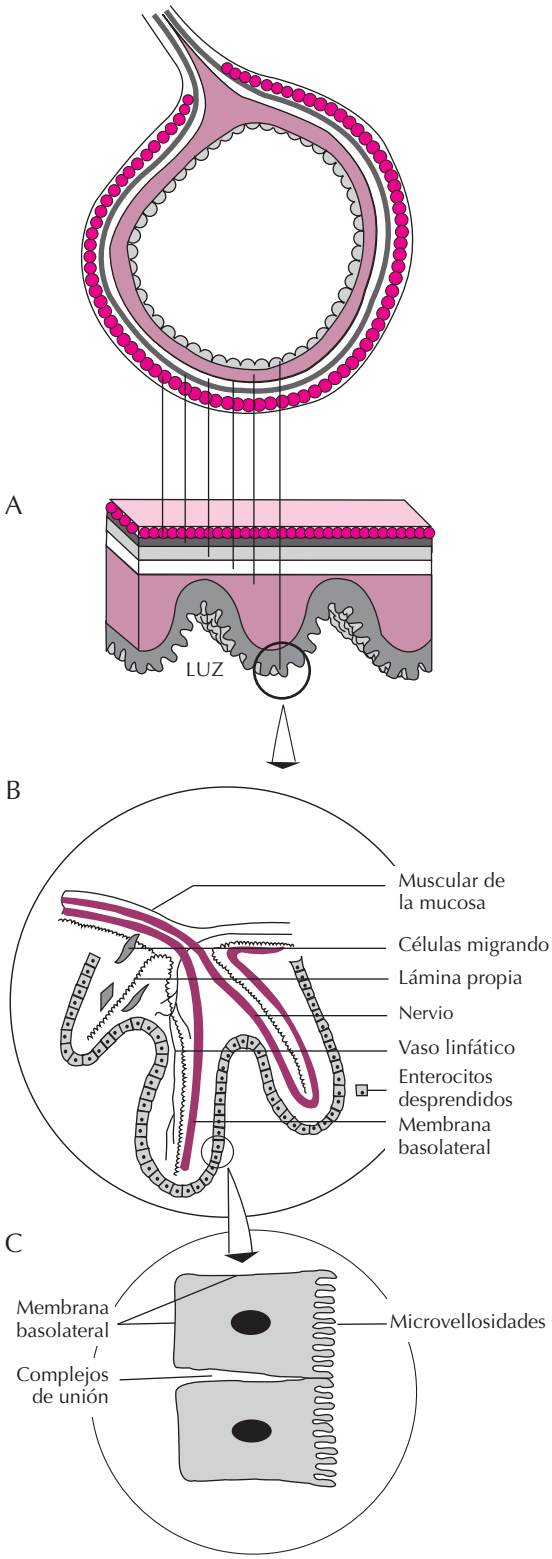


Figura 61.1. Esquema de la pared intestinal. (A) Capas de la pared, de fuera adentro: Serosa, muscular interna, plexo nerviosos de Auerbach, muscular interna con el plexo de Meissner, submucosa, mucosa. (B) Detalle de las vellosidades intestinales con las diferentes estructuras. (C) Detalle de las estructuras de los enterocitos.

– Capa submucosa de tejido conectivo, infiltrada de linfocitos, macrófagos, mastocitos, eosinófilos y células plasmáticas. En esta capa se encuentran los vasos sanguíneos y linfáticos y el plexo nervioso de Meissner. En la zona proximal de esta capa se encuentran las células de Brunner, cuya secreción mucosa y alcalina protege al duodeno del quimo ácido que sale del estómago.
– Capa mucosa que se divide en tres zonas (Fig. 61.1*B*):

  • *muscularis mucosae* (muscular de la mucosa), que es una fina lámina de músculo liso que separa la mucosa de la submucosa.
  • lámina propia, que es el tejido conectivo que actúa como soporte estructural de las vellosidades intestinales, de los vasos y de los nervios.
  • epitelio, que cubre interiormente todo el intestino y tiene función fundamentalmente absortiva.

El intestino dispone de varios mecanismos para aumentar su superficie interna y lograr de este modo una mayor área de absorción (Fig. 61.2):

1. Válvulas conniventes o de Kerckring, que son repliegues de la propia mucosa. Miden unos 8 mm y aumentan tres veces la superficie intestinal.
2. Vellosidades intestinales, que miden 0.5 – 1.5 mm de altura. Aumentan unas 10-12 veces la superficie de absorción.
3. Microvellosidades, de 1 micra de altura. Cada célula tiene unas 600 microvellosidades en su polo de absorción, con lo que la superficie aumenta unas 20-30 veces más.

Mediante estos mecanismos el intestino, que mide unos 3-4 m de longitud, posee una superficie interna de unos 200-300 m^2.

El tejido intestinal posee uno de los índices mitóticos y metabólicos mayores de nuestro organismo: en las vellosidades, las células epiteliales cilíndricas aún sin diferenciar migran desde el fondo del espesor de la pared hasta la superficie de la vellosidad en unas 24-36 horas. En el trayecto se van elaborando los distintos sistemas enzimáticos y de transporte necesarios para la absorción. Las células epiteliales, una vez alcanzada la superficie de la luz intestinal, permanecen activas durante unos 3-6 días, y después se desprenden y son remplazadas por otras nuevas. Por estas características los procesos de absorción tienen lugar fundamentalmente en las zonas apicales del enterocito, mientras que los procesos de secreción son más abundantes en el fondo de las criptas.

El riego sanguíneo llega al intestino delgado por la arteria mesentérica superior (duodeno), el tronco celíaco y la mesentérica inferior (íleon terminal), que se ramifican en finos capilares en la zona subepitelial de las vellosidades intestinales. Al intestino delgado le corresponde un 10-15% del volumen minuto cardíaco, distribuido en la mucosa (75%), la submucosa (5%) y la lámina propia (20%). Este

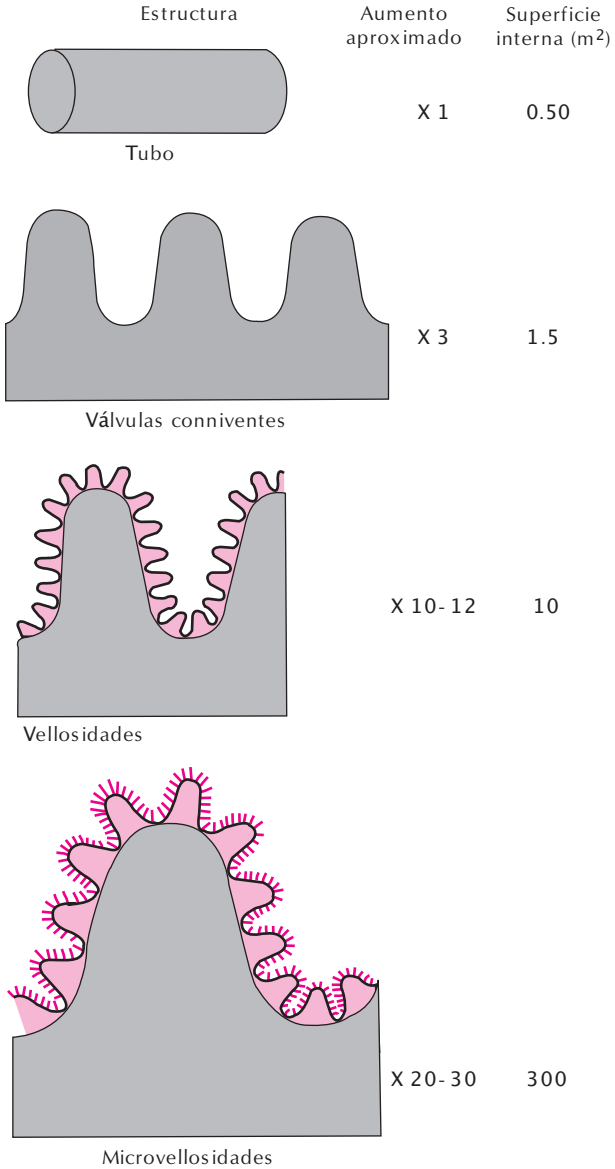


Figura 61.2. Aumento de superficie de la luz intestinal por su configuración interna y estructura.

porcentaje es el referente al estado de reposo, ya que tras una comida, el riego sanguíneo aumenta entre el 30-130%, repartiéndose la sangre irregularmente, con mayor flujo donde hay más quimo, es decir, en la zona más activa del intestino.

También existe una rica red de vasos linfáticos que comienzan en las propias vellosidades intestinales y que participan en el transporte de varias sustancias, fundamentalmente de las grasas.

Tipos celulares de la mucosa del intestino delgado

A. CÉLULAS EPITELIALES, que tienen fundamentalmente una función de absorción y reciben el nombre de

enterocitos. Tienen varias estructuras relacionadas directamente con su función (véase Fig. 61.1*C*):

- las microvellosidades, que constituyen el llamado ribete en cepillo. Éste está recubierto por el glucocáliz, una estructura fibrosa en la que hay numerosas enzimas y otras proteínas no enzimáticas que actúan como receptores o como transportadores de diversas sustancias (aminoácidos, iones, sacáridos, etc.)
- la membrana laterobasal o basolateral. Se denomina así a toda la superficie del enterocito que no está en contacto directo con la luz intestinal. En el polo opuesto a la luz está unida a la membrana basal, y en las zonas laterales presenta los llamados "complejos de unión", que son superficies de contacto entre los enterocitos de hasta 2 mm de área. La existencia de estos complejos de unión es de extrema importancia en la absorción intestinal de algunas sustancias, ya que como las membranas celulares están constituidas por lípidos, presentan resistencia al paso del agua y de otros compuestos hidrosolubles. Los complejos de unión están formados por bandas cuyo mayor número incrementa la resistencia y reduce la permeabilidad al dejar entre ellas espacios o poros más pequeños. Estos poros hidrófilos están cerrados en reposo, pero se abren en los períodos de absorción. Los poros de los complejos de unión son mayores (0.8 mm) y más abundantes en el intestino proximal, siendo su diámetro mínimo en el colon (0.2 mm) y, por tanto, también la absorción de agua.

B. CÉLULAS DE PANETH, que son también células epiteliales, pero tienen menos microvellosidades que las anteriores. Segregan lisozima y son además células fagocitarias, regulando la población bacteriana intestinal.

C. CÉLULAS CALICIFORMES, sintetizadoras y secretoras de moco. Están repartidas a lo largo de todo el tubo digestivo. En el duodeno, las células de Brunner también segregan moco.

D. CÉLULAS ENDOCRINAS. Se les llamó sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxilation*, sistema de captación y descarboxilación de precursores de las aminas), sistema endocrino intestinal o sistema endocrino difuso. Hay tipos diferentes de células que sintetizan todo tipo de hormonas: gastrina, secretina, glucagón, somatostatina, histamina, serotonina, sustancia P, calcitonina, prostaglandinas, bradicinina, péptido atrial natriurético, bombesina, neurotensina, GIP, VIP, motilina, péptido YY, TRH, LHRH, etc. Estas células comunican a veces con la luz y otras están situadas en la profundidad de la pared intestinal. En general, las células endocrinas y nerviosas actúan como sensores, mientras que las hormonas y los neurotransmisores secretados por ellas lo hacen como mensajeros.

En general, podemos decir que las células endocrinas en las criptas intestinales, las células nerviosas en los plexos submucoso y mientérico y los nervios vagos, permiten la función perfectamente coordinada, actuando mediante mecanismos de naturaleza paracrina, neurocrina o endocrina.

E. CÉLULAS PERTENECIENTES AL SISTEMA INMUNOLÓGICO, como linfocitos, macrófagos, células plasmáticas, monocitos, eosinófilos, macrófagos especializados denominados células M, etc. Están dispersas por todo el tubo digestivo.

F. CÉLULAS DE FUNCIÓN CONFUSA, como las llamadas "células en copa" o las células multivesiculares.

Sistema inmunológico del intestino delgado

Al intestino delgado llegan infinidad de sustancias potencialmente tóxicas, por lo que hemos desarrollado un sistema de reconocimiento y tratamiento de las mismas que nos permite responder a la posible agresión.

Este sistema constituye el tejido linfoide intestinal, que se agrupa en las denominadas placas de Peyer o se dispone en forma de linfocitos aislados que se encuentran en el espesor de la pared. Los anglosajones los denominan GALT (*gut associated lymphoid tissue*: tejido linfoide asociado al intestino). La mayor concentración de tejido linfoide en el intestino se localiza en el íleon terminal, y es más notable durante la infancia y la juventud, al igual que sucede con las placas de Peyer. Este tejido supone el 25% del total de las células intestinales.

Es importante la actividad que desempeñan las células M, localizadas en la superficie luminal de los ganglios linfáticos, y que transportan activamente por pinocitosis las sustancias antigénicas fuera de la luz intestinal.

También existen abundantes inmunoglobulinas que son producidas por las células plasmáticas que están en la membrana basal y proceden de linfocitos diferenciados. La mayor parte de las inmunoglobulinas intestinales son de tipo A en su modalidad secretora. Esta IgA secretora está formada por un dímero de dos monómeros de IgA-7 (que es la IgA no secretora) unidos por un péptido de conexión llamado péptido "J". Todo el conjunto está rodeado por un glucopéptido denominado "pieza secretoria". Esta configuración protege a la IgA de la digestión enzimática.

El péptido "J" y la IgA son sintetizados por la célula plasmática, mientras que la pieza secretoria procede de la propia célula epitelial.

La IgM que podemos encontrar en el intestino está también protegida por una pieza secretoria semejante a la anterior.

Mediante estos sistemas defensivos hay procesos y reacciones a agentes patógenos que tienen lugar a escala local y dañan en ocasiones el epitelio intestinal, pero sin llegar a afectar al resto del organismo.

FORMAS DE TRANSPORTE INTESTINAL

El transporte de cualquier sustancia a través de una membrana se puede llevar a cabo de varias formas:

– DIFUSIÓN SIMPLE: tiene lugar a través del epitelio dependiendo de la concentración de la sustancia específica a cada lado del mismo. No precisa energía ni se bloquea mientras haya diferencia de concentraciones a ambos lados de la membrana, cesando el transporte cuando dichas concentraciones se igualan. Puede tener lugar también a través de la vía paracelular, a través de los complejos de unión, y es una importante vía de absorción de agua, pero también de otras moléculas hidrosolubles de bajo peso molecular (< 300 D) y de varios electrolitos.
– DIFUSIÓN FACILITADA: incluye dos importantes sistemas, el cotransporte (dos o más iones en el mismo sentido) y el contratransporte o sistema de intercambiadores.
– TRANSPORTE ACTIVO: se realiza en contra de un gradiente, ya sea éste eléctrico o químico, mediante un transportador de membrana, por lo que necesita consumir energía. Si no existe energía disponible o el transportador es bloqueado (inhibición competitiva) o saturado, el transporte de la sustancia específica cesa.
– TRANSPORTE POR CANALES: proteínas que según las circunstancias están "abiertas o cerradas" y pueden ser dependientes del voltaje o activadas por enzimas.
– PINOCITOSIS: es más importante durante la etapa perinatal, y también existe en el adulto en las células del sistema inmunitario.

SECRECIÓN INTESTINAL

Todas las células que hemos descrito anteriormente intervienen en la función del aparato digestivo, bien mediante sus secreciones, bien gracias a sus facultades de absorber o digerir el contenido intestinal.

En condiciones normales se segregan unos 1–2 L al día de este fluido hídrico que es isotónico y alcalino, y que procede fundamentalmente del epitelio de la base de la vellosidad, que se invagina y forma unas bolsas que se abren a la luz mediante poros: son las criptas intestinales de Lieberkühn. Tiene varias funciones: facilita el tránsito intestinal al licuar el quimo y actuar como un vehículo acuoso donde se diluyen las partículas alimenticias; además, hace posible el acceso de las enzimas digestivas al quimo.

Las principales secreciones que encontramos en el intestino son:

MOCO, que procede de las células caliciformes y de las células de Brunner. Son glucoproteínas ricas en hidratos de carbono que forman geles en disolución, y su función es proteger la mucosa intestinal y facilitar el tránsito intestinal. La secreción se produce en respuesta a:

– Estímulo mecánico de roce y contacto del contenido intestinal con la pared del intestino.
– Estímulo vagal.
– Estímulos hormonales ejercidos por el VIP, la secretina, la CCK y algunas otras.
– Agentes nocivos y toxinas producidas por diversos microorganismos.

ENZIMAS, que proceden de los enterocitos y de las células de Paneth. Las enzimas no se segregan a la luz intestinal, sino que permanecen ancladas a la membrana celular con sus lugares activos expuestos al quimo. Enzimas como la enteroquinasa, la amilasa, diversas peptidasas y disacaridasas regulan otras secreciones o terminan la digestión para hacer posible la absorción.

HORMONAS, que regulan la secreción, la absorción y la motilidad intestinal. Además de la gastrina, la secretina y la colecistoquinina (CCK), en el intestino cabe destacar:

- somatostatina, cuya secreción se estimula por las grasas, las proteínas y la acidificación del intestino. Inhibe la secreción de gastrina y la secreción ácida gástrica. Tiene también efecto vasoconstrictor esplácnico selectivo, disminuyendo el flujo y la presión de la vena porta.
- péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), que además de relajar el esfínter esofágico inferior e inhibir la secreción salival y la secreción ácida gástrica en el intestino, también inhibe la secreción y produce vasodilatación intestinal.
- motilina, que participa en la iniciación del motor mioeléctrico interdigestivo.

INMUNOGLOBULINAS, que proceden de las células del sistema inmunitario, regulan la flora intestinal y actúan sobre los posibles agentes patógenos invasores. Son especialmente importantes la IgM y la IgA.

Hay por último una abundante secreción que, aunque es elaborada fuera del intestino, es vertida en él y colabora en la digestión. Nos referimos a la secreción pancreática y a la secreción biliar (véase capítulos 58 y 59).

PROCESOS DIGESTIVOS INTESTINALES

La digestión y la absorción intestinal son procesos muy rápidos, ya que una comida compleja puede ser digerida y absorbida en unas 3-4 horas. Esto se debe a que la capacidad secretora del aparato intestinal y la capacidad de absorber nutrientes del intestino delgado exceden con mucho lo que serían las necesidades de nuestro organismo.

Sin embargo, no todas las sustancias que ingerimos presentan la misma facilidad de digestión y absorción, ya que la pared intestinal es una barrera casi impermeable para moléculas mayores que la glucosa, a no ser que estas sustancias sean liposolubles, o exista para ellas un transportador específico en el epitelio intestinal.

Los alimentos sufren el efecto de la saliva y el jugo gástrico y, en el duodeno, el de las secreciones pancreática y biliar, de forma que el quimo intestinal está compuesto por:

- agua
- derivados de los hidratos de carbono como monosacáridos, disacáridos, y algunos polisacáridos
- compuestos proteicos y sus derivados
- sustancias derivadas de las grasas
- iones, tanto procedentes de la dieta como segregados en los jugos digestivos
- vitaminas hidrosolubles y liposolubles
- fibra, es decir, esa parte de sustancias que ingerimos con la alimentación pero que somos incapaces de digerir, y que será eliminada con las heces

El 85-90% de las sustancias que atraviesan el aparato digestivo son absorbidas. Un 10% de ellas son absorbidas en el estómago y en el intestino grueso, y el resto se absorbe en el intestino delgado. Estas sustancias son:

- líquidos
  - el volumen ingerido (unos 2 litros)
  - el procedente de las secreciones digestivas (7-8 litros)

- la comida ingerida, que es muy variable entre unos individuos y otros, dependiendo de los hábitos individuales, los hábitos sociales, la edad, el sexo, el ejercicio, etc. Un promedio de la misma podría ser el siguiente:

  - 300-600 g de carbohidratos (1200-2400 calorías)
  - 50-100 g de proteínas (200-400 calorías)
  - 50-100 g de grasas (450-900 calorías)
  - vitaminas, iones, oligoelementos, alcohol, etc.

De todo este volumen alimentario solamente unos 500-1000 cc de quimo pasan al intestino grueso, siendo el resto absorbido en el intestino delgado.

ABSORCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO

Hidratos de carbono de la dieta (Fig. 61.3)

Normalmente ingerimos monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos y otros hidratos de carbono no digeribles.

Los monosacáridos son casi todos hexosas, como la glucosa, la galactosa, la fructosa y la xilosa.

Los principales disacáridos de la dieta son la sacarosa (formada por glucosa y fructosa), la lactosa (galactosa y glucosa) y la maltosa (dos moléculas de glucosa).

Los polisacáridos digeribles son el almidón, las dextrinas y el glucógeno. El almidón es el más abundante, y está compuesto por moléculas de glucosa unidas por enlaces α-1:4 y α-1:6. En la dieta lo ingerimos en forma de amilosa, que tiene los enlaces en posición 1:4 y un peso molecular de 100 000, y de amilopeptina, con un peso molecular de 1 000 000 y enlaces tipo 1:6. Ambas son polímeros de glucosa, pero la primera es monocatenaria y la segunda ramificada.

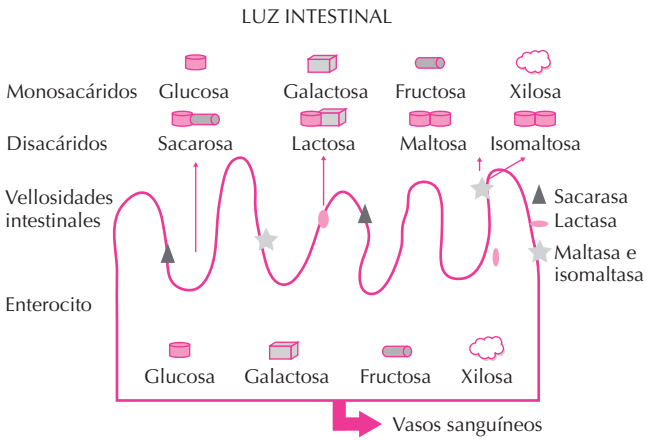


Figura 61.3. Absorción de hidratos de carbono. En la luz intestinal hay monosacáridos (glucosa, galactosa, fructosa, xilosa) y disacáridos (sacarosa, lactosa, maltosa e isomaltosa). En el ribete en cepillo de los enterocitos hay disacaridasas que convierten estos últimos en monosacáridos, siendo todos ellos absorbidos.

Las dextrinas son productos intermediarios de la digestión del almidón, que se forman al actuar sobre él la enzima amilasa, o también por efecto del calor (pan tostado).

El glucógeno es un polisacárido muy ramificado que consumimos en la dieta y que también utilizamos como almacén de glucosa en el músculo (para la actividad muscular) y en el hígado (para el mantenimiento de la glucemia).

Los hidratos de carbono no absorbibles son la celulosa, la hemicelulosa, las peptinas, la rafinosa y las gomas. Todos ellos constituyen la fibra de la dieta y suministran la "masa" para la formación de las heces, además de atraer agua hacia la luz intestinal y estimular la motilidad.

Tipos de absorción de hidratos de carbono

Cuando el quimo llega a los tramos del intestino donde se lleva a cabo la absorción ya han actuado la saliva y el jugo pancreático y encontramos moléculas de glucosa denominadas "oligosacáridos", junto con maltosa y maltotriosa y monosacáridos. El 25% de los carbohidratos se absorbe por vía paracelular mediante difusión por gradiente de concentración, en tanto que el resto (75%) se absorbe por vía transcelular.

A. MEDIANTE TRANSPORTE ACTIVO DEPENDIENTE DE Na^+: es el mecanismo que utilizan la glucosa

y la galactosa. Un transportador de membrana cotransporta una molécula del monosacárido con iones Na^+, de manera que el Na^+ entra en el enterocito a favor de gradiente eléctrico y el sacárido en contra de gradiente de concentración. La baja concentración de Na^+ en el interior de la célula se mantiene gracias a la bomba Na^+/K^+-ATPasa de la membrana basolateral, que saca Na^+ al tiempo que introduce K^+.

Los azúcares se acumulan en el enterocito a una concentración superior a la de la sangre, por lo que abandonan la célula hacia el capilar mediante un mecanismo facilitado sin gasto de energía.

Existe un mecanismo de transporte adicional para la glucosa cuando la concentración de la misma en la luz intestinal es muy alta: el llamado "arrastre por disolvente", que tiene lugar junto con el agua y seguramente el sodio a través de los complejos de unión.

Entre la glucosa y la galactosa existe un mecanismo competitivo de absorción, siendo la glucosa la que se absorbe más rápidamente.

B. TRANSPORTE MEDIANTE DIFUSIÓN FACILITADA. Se utiliza un transportador que no es el Na^+ y no hay consumo de energía, por lo que no es un transporte activo. Es el mecanismo por el cual son absorbidas la fructuosa y también la xilosa, y es mucho más lento que el de la glucosa y la galactosa. Sin embargo, si la concentración de estos azúcares en la luz intestinal aumenta mucho, el transporte puede ser por difusión.

C. TRANSPORTE LIGADO A DISACARIDASAS. Supone un porcentaje bajo respecto a la cantidad total de hidratos de carbono, pero resuelve la absorción de los azúcares que no han llegado a desdoblarse en monosacáridos (Fig. 61.3). Se lleva a cabo gracias a la existencia de sacarasa, lactasa, maltasa e isomaltasa en el ribete en cepillo del enterocito. Su pH óptimo de actuación es entre 5 y 7.

La sacarasa actúa sobre la sacarosa al nivel de la unión alfa-1-2-glucosídica, con producción de glucosa y fructosa.

La lactasa actúa sobre la lactosa en la unión beta-1-4-glucosídica y se producen glucosa y galactosa.

La maltasa actúa sobre la maltosa en la unión alfa-1-4-glucosídica y se producen monómeros de glucosa.

La isomaltasa actúa sobre las cadenas de dextrina al nivel de la unión alfa-1-6-glucosídica separando monómeros de glucosa, dímeros (o sea, maltosa) y otros oligosacáridos de glucosa.

ABSORCIÓN DE PROTEÍNAS

Proteínas de la dieta (Fig. 61.4)

Las proteínas son los compuestos más abundantes del organismo, y forman parte de los músculos, el esqueleto, los líquidos corporales, las secreciones, las hormonas, etc.

Las necesidades diarias de proteínas en un adulto son aproximadamente de 0.8 g/kg de peso. Esto significa que un individuo de 70 kg debe ingerir un promedio de 56 g de proteínas al día. Sin embargo, en la luz intestinal hay proteínas provenientes del propio aparato gastrointestinal:

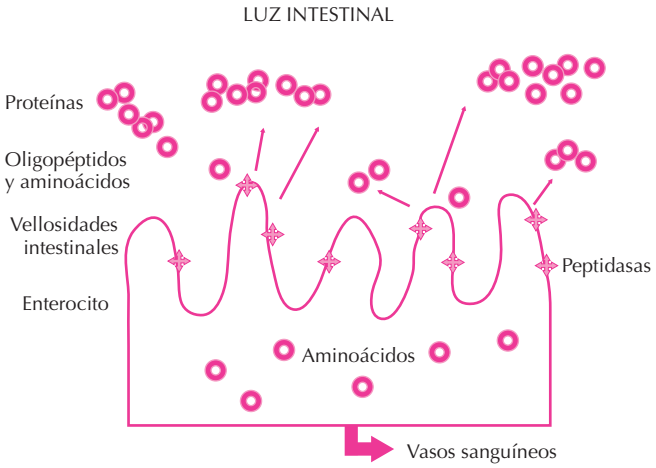


Figura 61.4. Absorción de proteínas: en el intestino se encuentran aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos, que las peptidasas convierten en formas absorbibles que llegan a los capilares sanguíneos.

- unos 20-30 g proceden de la secreción pancreática
- unos 10 g proceden de la secreción biliar
- la regeneración y el desprendimiento continuos del epitelio intestinal aportan unos 50 g de proteínas a la luz intestinal

Por lo tanto, por el intestino circulan diariamente unos 140 g de proteínas, de los que se absorbe el 90%.

Tipos de absorción de proteínas

La absorción de proteínas tiene lugar fundamentalmente en el duodeno y en el yeyuno. Antes de que las proteínas lleguen al intestino han actuado sobre ellas el ácido clorhídrico y la pepsina del estómago. Ambos tienen gran capacidad de hidrolizar proteínas, pero sólo son eficaces en un pH ácido, por lo que su tiempo de actuación es corto, ya que la secreción gástrica es neutralizada al alcanzar el intestino. No obstante, en casos de aclorhidria las fibras musculares no se digieren y aparecen en manojos en las heces.

La secreción pancreática continúa la digestión proteica con las endopeptidasas y exopeptidasas, de forma que los residuos proteicos que encontramos en la luz intestinal son polipéptidos, aminoácidos terminales, oligopéptidos y aminoácidos.

En el ribete en cepillo del epitelio intestinal existen también algunas enzimas (aminopeptidasa A, exopeptidasa, endopeptidasa, dipeptidasas, glutamil-transferasa, folatoconjugasa) que separan aminoácidos de las cadenas peptídicas que llegan al enterocito. En el interior del enterocito hay también peptidasas (aminodipeptidasa, amino-

tripeptidasa, propeptidasa) que completan la digestión proteica.

Hay cuatro sistemas principales de transporte de aminoácidos:

- Para aminoácidos neutros (triptófano): es el más importante y es dependiente de Na^+. Su alteración da lugar a la enfermedad de Hartnup.
- Para aminoácidos básicos (lisina, cistina, arginina, ornitina): es de menor importancia que el anterior y su alteración produce la cistinuria y la lisinuria.
- Para aminoácidos dicarboxílicos (glutámico, aspártico): existe un transportador en parte dependiente de Na^+.
- Para aminoácidos ácidos y la glicina, la prolina y la hidroxiprolina: existe otro transportador también dependiente de Na^+.

Los cuatro sistemas y sus transportadores son bastante específicos. Muchos aminoácidos se absorben lentamente por difusión. A veces se absorben cadenas peptídicas bastante largas sin ser degradadas a formas menores. También se ha caracterizado un transportador de membrana que actúa sobre dipéptidos y tripéptidos haciéndolos entrar en la célula epitelial, utilizando un gradiente de H^+. Los recién nacidos son capaces de absorber proteínas no digeridas, como los anticuerpos de la leche de la madre, pero los adultos sólo absorben aminoácidos libres. Una excepción a esta norma es la toxina proteica que causa el botulismo, que es resistente a la digestión y se encuentra intacta en sangre.

Los dipéptidos, tripéptidos y proteínas captadas por los enterocitos son degradadas por las peptidasas y proteasas lisosómicas hasta aminoácidos libres, y después viajan por la circulación portal hasta el hígado. Algunos son utilizados en el propio enterocito para su metabolismo.

ABSORCIÓN DE LÍPIDOS

Grasas de la dieta

Los lípidos suponen entre el 30 y el 40% del aporte calórico diario, y son importantes para el ser humano, ya que forman parte de las membranas celulares, de las hormonas, los leucotrienos, etc. Podemos sintetizar la mayoría de los lípidos que necesitamos, excepto los ácidos grasos esenciales, que son el ácido linoleico y el ácido araquidónico (precursores de las prostaglandinas), y parece que también el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico en los recién nacidos.

Los lípidos son sustancias insolubles en el agua pero solubles en los disolventes orgánicos. Los más abundantes en nuestra dieta son los triglicéridos, que suponen el 90% de todas las grasas ingeridas, y que están formados por un eje de glicerol esterificado con tres ácidos grasos.

También consumimos fosfolípidos, que son semejantes a los triglicéridos, pero que se caracterizan porque una de las posiciones de un ácido graso está ocupada por un fosfato acoplado a una base nitrogenada.

Consumimos colesterol que procede exclusivamente de la grasa de los animales. En muchas ocasiones el colesterol procedente de la bilis (1 g/día) excede al colesterol procedente de la dieta (0.3-0.6 g/día). Podemos ingerir algún esterol procedente de las plantas y escasos ácidos grasos de cadena corta (C_2-C_6) y media (C_6-C_{12}).

Mecanismo de absorción de los lípidos (Fig. 61.5)

Los recién nacidos producen lipasa en las glándulas salivales y en el estómago, pero en los adultos esta producción es más escasa. Así, aunque discretamente la digestión de grasas comienza con la secreción de lipasa salival, se lleva a cabo fundamentalmente con la secreción de la lipasa, colipasa, fosfolipasa y colesterol-esterasa pancreáticas. De esta forma, tenemos en la luz intestinal los productos residuales de la digestión de las grasas, que son: glicerol, monoglicéridos, ácidos grasos, lisofosfolípidos y colesterol libre.

Todos estos productos no son, sin embargo, absorbibles, porque la secreción intestinal es un medio acuoso, y el reborde luminal del enterocito esta recubierto por una capa líquida continuada. Por este motivo, las sales biliares desempeñan un papel importante en la absorción de los lípidos al llevar a cabo la solubilización micelar y convertir las grasas en sustancias solubles en agua.

Los productos de la digestión de los lípidos son absorbidos principalmente por difusión pasiva, ya que las grasas son muy solubles en los lípidos de la membrana celular, y se introducen fácilmente en el enterocito. Algunos lípidos se absorben de forma activa mediante transportadores específicos.

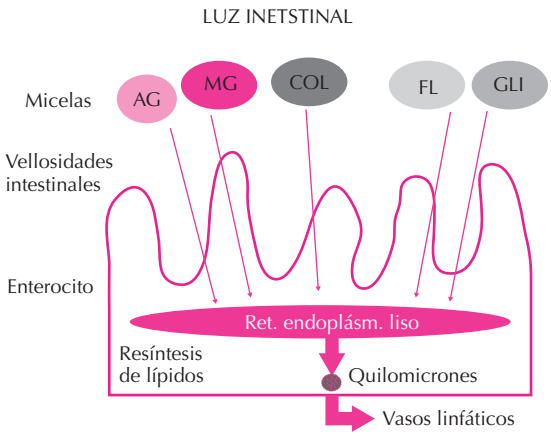


Figura 61.5. Al intestino delgado llegan micelas que transportan ácidos grasos (AG), monoglicéridos (MG), colesterol (COL), fosfolípidos (FL) y glicerol (GLI). Atraviesan la membrana celular y se resintetizan en el retículo endoplásmico, tras lo cual son empaquetados en quilomicrones que son liberados a los vasos linfáticos para ser transportados al hígado.

Dentro del enterocito, y tal vez con la ayuda de una proteína transportadora, los productos lipídicos absorbidos son transportados por proteínas específicas al aparato de Golgi y al retículo endoplásmico liso, donde se forman otra vez triglicéridos, fosfolípidos y colesterol. Éste puede mantenerse como colesterol libre o ser esterificado gracias a la enzima acetil-CoA-colesterol-aciltransferasa. En cuanto a los ácidos grasos, son en primer lugar convertidos en acetil-CoA, que se utiliza para esterificar el monoglicérido y formar el diglicérido, que es posteriormente transformado en triglicérido.

Todos estos productos son empaquetados en quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoproteins*, VLDL) y transportados fuera del enterocito. Los quilomicrones son lipoproteínas grandes, de unos 80-500 nm, y se forman exclusivamente en el intestino delgado.

Las lipoproteínas formadas en el retículo endoplásmico son transferidas al aparato de Golgi, donde se forman vesículas que son liberadas por exocitosis al espacio intercelular y de allí a los vasos linfáticos, seguramente por difusión.

Algunos ácidos grasos pueden circular en sangre unidos a la albúmina; de hecho, la mayoría de los ácidos grasos de cadena media (8-12 carbonos) y todos los de cadena corta son transportados por vía portal.

Merece capítulo aparte la absorción de ácidos grasos de cadena corta y media: éstos tienen propiedades físicas diferentes que los de cadena larga, ya que son hidrosolubles y no precisan de la solubilización micelar para ser absorbidos. Los triglicéridos sintéticos son muy comunes en este tipo de ácidos grasos, que presentan enormes ventajas digestivas en personas con deficiencias de secreción biliar. Estos ácidos grasos son absorbidos por vía paracelular y transcelular, y circulan posteriormente por los capilares hasta la vena porta.

ABSORCIÓN DE AGUA

Existe un flujo permanente bidireccional de fluidos y electrólitos en las membranas, de particular relevancia en el epitelio digestivo.

En el intestino se movilizan diariamente unos 7-10 L de agua, que proceden de la alimentación (2 L), de las secreciones salival (1 L), gástrica (2 L), pancreática (1-2 L) e intestinal (2-3 L). De todo este volumen, sólo se pierden por las heces diariamente unos 100 mL de agua, porque es absorbida a lo largo del intestino delgado (6 L) y del colon (0.4 L).

El proceso de absorción de agua es totalmente pasivo, siguiendo estrictamente las leyes de la osmolaridad: la osmolaridad de la sangre es de unos 300 mOsm y, si la comida es hiperosmótica, hay salida de agua desde la sangre hacia la luz intestinal. Cuando se ingiere una comida hipotónica con respecto al plasma, que es lo habitual, se produce una considerable absorción de agua y de electrólitos en el intestino delgado, fundamentalmente en el duodeno y en el yeyuno, y siempre como disolvente de un soluto. La absorción tiene lugar predominantemente a través de los complejos de unión y los espacios intercelulares, como se comentó anteriormente.

No olvidemos que el tramo del intestino en el que se produzca la mayor absorción de agua depende fundamentalmente de la osmolaridad del quimo, es decir, de la composición de la dieta, y de la mayor o menor permeabilidad de la barrera epitelial intestinal de la zona.

La absorción de agua tiene lugar también por vía transcelular además de a través de los complejos de unión, aunque éstos presentan una menor hidrofobia. La difusión de agua se produce asimismo de célula a célula, al existir unos pequeños poros (7-15 Å) que permiten fácilmente el tránsito transcelular.

El mecanismo es muy parecido al de los túbulos renales, existiendo bombas de Na^+/K^+ en las membranas basolaterales. La aldosterona, que estimula la reabsorción de sal y de agua en los túbulos renales, también la estimula en el íleon.

Se ha descrito la existencia en el intestino de un regulador paracrino de la absorción y secreción denominado guanilina. El nombre deriva de la capacidad que posee este polipéptido de estimular la actividad de la adenilato ciclasa y la producción de GMPc. Así, estimula la secreción de Cl^- y agua, e inhibe la absorción de Na^+ por los enterocitos.

ABSORCIÓN Y SECRECIÓN DE ELECTRÓLITOS Y MINERALES

Los electrólitos y minerales se transportan en el intestino mediante mecanismos activos y pasivos. Este transporte incluye absorción (paso de la sustancia desde la luz intestinal al enterocito o al espacio intercelular y a la sangre) y secreción (proceso inverso). Ambos procesos pueden producirse simultáneamente y asociados al transporte de otras sustancias, como parte de una dinámica funcional continua.

De forma general, hay factores y hormonas que tienden a favorecer la absorción (el estímulo simpático, los opioides endógenos, el cortisol, la aldosterona, la adrenalina y la noradrenalina, la dopamina, la angiotensina), en tanto que otros tienden a favorecer la secreción (el estímulo colinérgico, el VIP, la serotonina, la bradicinina, la neurotensina, la bombesina), pero cada ión tiene sus características propias de transporte.

El sodio (Fig. 61.6)

La absorción intestinal de este ión es de extraordinaria importancia en la absorción intestinal, pues es el responsable del establecimiento de gradientes de potencial y osmóticos, interviene también en la absorción de algunos tipos de principios inmediatos, iones, etc. Recordemos además que el sodio juega un papel crucial en el mantenimiento de la presión arterial, de la distribución de los líquidos corporales, etc.

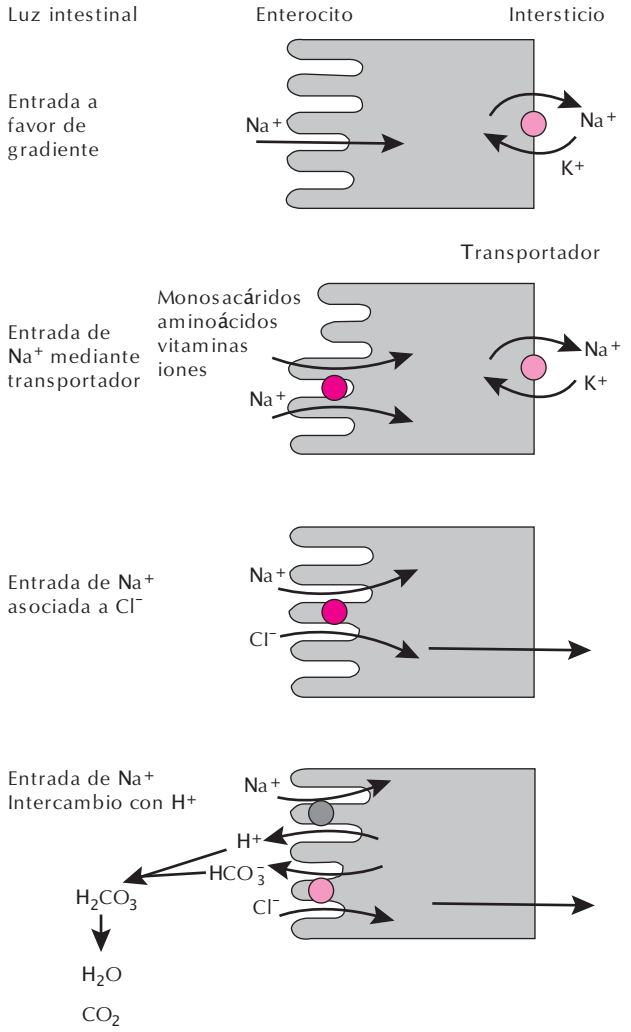


Figura 61.6. Formas de transporte de sodio.

En los jugos digestivos se segregan al día unos 25-30 g de Na^+, y además ingerimos unos 8-10 g con la alimentación. Esta cantidad supone una séptima parte del Na^+ total del organismo, por lo que las alteraciones digestivas que supongan pérdidas de este ión pueden alterar gravemente la homeostasis del sodio.

En el yeyuno se absorbe el 60% del Na^+, en el duodeno el 20%, en el íleon el 10% y en el colon el 10%. Sólo el 0.5% del Na^+ que circula por el aparato digestivo se pierde en las heces.

En el intestino el Na^+ penetra básicamente en el enterocito a favor de gradiente de concentración, ya que la bomba Na^+/K^+-ATPasa, que está situada en la membrana basolateral del enterocito, bombea continuamente Na^+ hacia el espacio intercelular (tres moles) y K^+ hacia el interior del enterocito (dos moles), generando una baja concentración citoplásmica de Na^+ en el enterocito.

El Na^+ puede entrar en el enterocito mediante un transportador de membrana localizado en el ribete en cepillo que cotransporta Na^+ y monosacáridos, aminoácidos, vitaminas hidrosolubles y algunos iones. El complejo Na^+-sustancia acoplada-transportador penetra en la célula a favor de gradiente de concentración de Na^+ como en el caso anterior, pero en contra de gradiente de la sustancia acoplada. En el íleon la absorción de Na^+ asociada a otros solutos no es tan importante como en el yeyuno, ya que la mayoría de los monosacáridos y de los aminoácidos ya han sido absorbidos.

El gradiente de Na^+ creado dentro de la célula genera energía para el intercambio y la eliminación de H^+ a la luz intestinal. Los hidrogeniones reaccionan en el intestino con el CO_3H^- de las secreciones biliar y pancreática, formándose H_2CO_3 (ácido carbónico). Éste se disocia en CO_2 y H_2O. El CO_2 difunde al interior del enterocito, donde formará ácido carbónico, o difunde directamente a la sangre.

Existe absorción de Na^+ asociada a Cl^- por un mecanismo de cotransporte, de manera que el proceso es electroneutral.

En el colon los mecanismos que median la absorción de Na^+ son semejantes a los descritos en el íleon, aunque no quedan principios inmediatos. En ambas secciones la absorción iónica es menor, ya que estas zonas distales del intestino están recubiertas de un epitelio de alta resistencia.

El potasio

Ingerimos cada día unos 4-5 g de K^+, y su absorción tiene lugar a lo largo de todo el intestino a través de las uniones laterales de los enterocitos hasta la sangre. Esta absorción tiene lugar a favor de gradiente de concentración, ya que en la luz intestinal hay unos 14-16 mEq/L de K^+ y, en la sangre, unos 3-5 mEq/L. Conforme se va absorbiendo agua a lo largo del intestino la concentración de K^+ aumenta relativamente en el quimo, y se sigue absorbiendo a lo largo de todo el intestino. El equilibrio con los niveles en sangre suele alcanzarse con relativa rapidez. En el colon puede haber absorción o secreción de K^+, dependiendo de la concentración luminal del mismo.

Se ha sugerido la existencia de una bomba K^+/H^+-ATPasa para el transporte activo de K^+, pero este hallazgo no está confirmado en el ser humano.

Existe también secreción de K^+ desde el interior de la célula hacia la luz intestinal, al existir un gradiente citoplasmático positivo de K^+ en el enterocito, generado por la acción de la bomba Na^+/K^+-ATPasa. Si por causa de diarreas se pierde K^+ y la situación se mantiene pueden producirse problemas importantes en la función cardíaca (véase el capítulo correspondiente).

El cloro

De los 2-3 g de Cl^- que ingresan diariamente en el organismo, sólo se excreta en heces aproximadamente 0.1 g/día.

En el yeyuno el gradiente electroquímico generado por la bomba Na^+/K^+-ATPasa es la fuerza motriz para la

absorción de Cl^-, al crearse un gradiente positivo en el interior celular respecto al exterior.

En otras zonas del intestino el mecanismo de intercambio/absorción de Cl^- es diferente: en la membrana del borde en cepillo se encuentra un transportador que actúa intercambiando Cl^- por CO_3H^-. Al igual que la entrada de Na^+ suministra la energía para que salgan iones H^+, la salida a la luz intestinal de CO_3H^- proporciona la energía para que entre el Cl^-. Estos iones Cl^- abandonan la célula por el borde basolateral mediante transporte facilitado a través de las uniones y los espacios intercelulares.

Los iones $CO3H^-$ de las secreciones intestinales protegen la mucosa neutralizando iones H^+ presentes en la luz. Este efecto es importante en todo el tubo digestivo desde el duodeno hasta el colon, ya que las bacterias degradan algunos compuestos que producen ácidos (fibras de la dieta y ácidos grasos de cadena corta). Además recordemos que el ión H^+ sale a la luz intestinal intercambiado por Na^+.

Existe también secreción activa de Cl^- en el intestino delgado y en el grueso, que parece proceder de las células inmaduras del fondo de las criptas. Esta secreción se produce en contra de gradiente electroquímico. Sustancias como el VIP o las prostaglandinas aumentan el AMP cíclico, causando secreción de cloro en la membrana apical. También la acetilcolina, aumentando el calcio citosólico, incrementa la secreción de cloro a la luz intestinal, y lo mismo sucede con numerosas toxinas bacterianas (*E. coli*, *Clostridium*, *Shigella*) que incrementan la secreción intestinal y producen diarreas.

El bicarbonato

El bicarbonato se absorbe en el duodeno y el yeyuno de dos maneras: una es la difusión pasiva; la otra es conjuntamente con el Na^+ y con el agua. Al mismo tiempo, como hemos descrito, los iones Na^+, que entran en el enterocito, son intercambiados por iones H^+ que salen a la luz intestinal, donde se forma ácido carbónico que se convierte en agua y CO_2. Parte de éste retorna al enterocito, donde en una reacción que cataliza la anhidrasa carbónica se transforma en CO_3H_2. Éste se disocia en CO_3H^- que difunde hacia la sangre, e iones H^+.

En el íleon y el colon los iones $CO3H^-$ son secretados e intercambiados activamente por iones Cl^-. Este fenómeno amortigua los descensos del pH producidos por el metabolismo bacteriano sobre los ácidos grasos de la zona.

El calcio

Ingerimos diariamente unos 0.5 g de Ca^{++} procedente fundamentalmente de los productos lácteos y de los cárnicos. Otros 0.5 g proceden de nuestras propias secreciones intestinales. De todo este calcio se absorbe aproximadamente el 40%, dependiendo fundamentalmente de la concentración plasmática de Ca^{++}. Cuando ésta disminuye, se estimula la liberación de parathormona (PTH). Ésta promueve la transformación en el riñón de la vitamina D en su metabolito activo, que es la 1,25-dihidroxivitamina D_3. Esta vitamina es muy importante en el metabolismo y la absorción del Ca^{++}, ya que además de estimular la captación de Ca^{++} por la mitocondria y aumentar la permeabilidad del enterocito al Ca^{++}, estimula en los enterocitos la síntesis de una proteína de unión al Ca^{++}, la CaBP (*calcium-binding protein*). Esta proteína se localiza en el ribete en cepillo del enterocito, y se une a los iones Ca^{++}, posibilitando su entrada en la célula, aunque no está claro si el mecanismo es activo o pasivo. Una vez dentro del enterocito, el Ca^{++} es transportado al retículo endoplásmico y al aparato de Golgi, y posteriormente abandona el enterocito hacia la sangre mediante la bomba Ca^{++}-ATPasa, situada en la membrana basolateral.

Existe otra proteína de unión al Ca^{++} en el ribete en cepillo que transporta el ión al interior de la célula, la calmodulina, pero ésta no parece dependiente de la vitamina D.

La entrada de Ca^{++} desde la luz al interior celular varía según la composición lipídica de la membrana celular del enterocito: en las zonas más proximales del intestino, como el duodeno, la viscosidad de la membrana es menor y la entrada de Ca^{++} al enterocito es más fácil, mientras que en zonas distales como el íleon, la permeabilidad de la membrana para el Ca^{++} es menor.

Algunos factores afectan a la cantidad de Ca^{++} que se absorbe, como por ejemplo los ácidos grasos, que retardan su absorción al formar jabones de calcio. Por el contrario, las sales biliares forman complejos con el Ca^{++} que facilitan su absorción.

El magnesio

Ingerimos al día unos 0-5 g de magnesio, que parece absorberse a lo largo de todo el intestino de forma pasiva.

El zinc

Cada día ingerimos por término medio unos 10-20 mg de zinc, cantidad pequeña pero importante para nuestro organismo, ya que este ión participa en numerosos procesos metabólicos en los que intervienen enzimas como la fosfatasa alcalina, la anhidrasa carbónica o la láctico-deshidrogenasa. Parece que el zinc es captado activamente por un transportador situado en el ribete en cepillo, y transportado al interior del enterocito. Desde allí puede ser liberado a la sangre o almacenado para ser utilizado más adelante.

El hierro

La importancia del hierro en el organismo es enorme, al formar parte del grupo hemo y participar en numerosos procesos enzimáticos.

Se ingieren al día unos 10-15 mg de hierro que se disocia de las proteínas a las que pudiera estar unido en el estó-

mago, y es absorbido fundamentalmente en el duodeno y también en el yeyuno. La absorción de hierro depende de su concentración en la dieta y del pH del quimo: las sales férricas (Fe^{3+}) no son solubles a pH 7, mientras que las sales ferrosas (Fe^{2+}) sí lo son. Por este motivo, el hierro en forma férrica en la parte más alta del intestino forma precipitados que no se absorben. Algunos compuestos de la dieta, como el ácido tánico del té y los fitatos de algunos vegetales, forman con el hierro complejos insolubles que no pueden ser absorbidos. Otros factores que parecen favorecer la absorción de hierro son la vitamina C, el ClH que solubiliza el hierro, algunos azúcares y aminoácidos, y las sales biliares que contienen ácido ascórbico. Éstas además tienen también una moderada cantidad de apoferritina, que se une al hierro libre y forma un compuesto llamado transferrina, que se une a los transportadores de hierro del epitelio intestinal.

Los receptores de membrana que transportan el hierro al interior del enterocito actúan en diferentes momentos, de modo que tras la administración de hierro hay una primera fase de absorción rápida (unos 30 min), seguida de otra más lenta.

El hierro se absorbe de forma activa. Dentro de los enterocitos el hierro se almacena unido a la proteína apoferritina, formando el compuesto denominado ferritina. Se han descrito otras proteínas citoplasmáticas que se unen al hierro, como la isotransferrina, la ferroproteína, la GIPB (proteína de unión al hierro intestinal), la MMPB (proteína de unión a metales en la mucosa). De esta manera, parte del hierro absorbido se almacena en el enterocito, en tanto que otra parte se libera en el espacio intercelular, se cree que por un mecanismo activo, y se incorpora a la sangre, donde se une para su transporte a una betaglobulina hepática: la transferrina.

Parece que los propios niveles plasmáticos de hierro regulan la cantidad de hierro que se almacena en los enterocitos en forma de ferritina, y que la cantidad de ésta regula la absorción intestinal de hierro. De esta forma, los niveles sanguíneos bajos de hierro estimulan su absorción y viceversa.

ABSORCIÓN DE VITAMINAS

Al hablar de la absorción de vitaminas debemos asociarlas en dos grupos diferentes, cuyas características son diferentes: las vitaminas hidrosolubles y las liposolubles.

Vitaminas hidrosolubles

Entre las vitaminas hidrosolubles se incluyen las vitaminas C, B_1, B_2, B_6, B_{12}, la niacina, la biotina y el ácido fólico.

Vitamina C (ácido ascórbico)

Se absorbe principalmente en el íleon por transporte activo. Las necesidades diarias son de unos 60 mg, su principal origen son las frutas y vegetales, y tiene una gran importancia en nuestro organismo al participar como coenzima en numerosos procesos oxidativos. Su deficiencia da lugar al escorbuto.

Vitamina B_1 (tiamina)

Se absorbe en el yeyuno por dos mecanismos dependiendo de su concentración en la luz intestinal: si la concentración es alta, la absorción se produce por difusión pasiva, en cambio, cuando la concentración es baja, el mecanismo de absorción es activo, mediante un transportador que consume energía.

Se precisa al día aproximadamente 1 mg, y su fuente de ingresos son las carnes, menudillos, granos completos y legumbres. Su importancia radica en su participación en el metabolismo de los hidratos de carbono y del sistema nervioso. La carencia de vitamina B_1 produce la enfermedad llamada beriberi.

Vitamina B_2 (riboflavina)

Se absorbe por un sistema de transporte activo específico y saturable, que se localiza en el intestino delgado proximal.

Las necesidades diarias son de unos 2 mg, y se encuentra ampliamente distribuida en los alimentos, sobre todo en los lácteos. En el organismo es un importante componente de las flavoproteínas, y desempeña un importante papel en el metabolismo. Su déficit produce trastornos del crecimiento y alteraciones nerviosas.

Vitamina B_6 (piridoxina)

Se absorbe en el intestino delgado por difusión simple. Se necesitan algo más de 2 mg/día de esta vitamina, y se encuentra en las carnes, verduras, cereales integrales y lácteos. Tiene importancia en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los aminoácidos. Su carencia ocasiona alteraciones del sistema nervioso y de la piel.

Vitamina B_{12} (cobalamina)

La vitamina B_{12} se absorbe en el íleon terminal. Es un factor muy lábil que se encuentra unido a diversas proteínas, fundamentalmente de la carne, de las que se separa por efecto del calor (cocción), del contacto con los ácidos (estómago) o de las proteasas. Las células parietales del estómago segregan una glucoproteína denominada "factor intrínseco", que se une a la vitamina formando un complejo que evita la destrucción de la cobalamina hasta que es absorbida por un proceso mediado por un receptor. Después, la vitamina B_{12} es transportada en sangre por una proteína llamada transcobalamina.

La importancia de la vitamina B_{12} en el organismo es enorme por su participación en la génesis de los glóbulos

rojos, de manera que los individuos que presentan un déficit de cobalamina (que suele deberse a alteraciones de la función del factor intrínseco gástrico) desarrollan anemia perniciosa.

Niacina

La absorción de la niacina depende de su concentración en la dieta: cuando la concentración es baja se absorbe en el intestino delgado por un transportador dependiente de sodio, mientras que si la concentración es alta, la difusión es pasiva. La niacina está implicada en numerosas reacciones de óxido-reducción, ya que es un componente de NADH y NADPH, coenzimas que participan en el metabolismo de las proteínas, los hidratos de carbono y las grasas. Se precisan unos 20 mg al día de niacina, que se obtienen de las carnes, el hígado y las legumbres. Su deficiencia ocasiona la enfermedad denominada "pelagra", caracterizada por demencia, dermatitis y diarrea.

La niacina está siendo utilizada como hipocolesterolemiante por su acción sobre las lipoproteínas y el propio colesterol, siendo de gran utilidad en el tratamiento y la prevención de la cardiopatía coronaria.

Biotina

Se absorbe en el intestino delgado por un sistema de transporte activo dependiente de sodio, pero si las concentraciones luminales son altas, la difusión es pasiva.

Las necesidades diarias de biotina son muy pequeñas, unos 200 μg, que se obtienen de la yema del huevo, leche, legumbres, verduras, hígado y levadura de cerveza.

Es una vitamina necesaria para la síntesis de grasas, en el metabolismo de los aminoácidos y en la formación de glucógeno.

Ácido fólico

Los folatos son un grupo de vitaminas hidrosolubles que contienen ácido pteroico, que es esencial para la maduración normal del eritrocito, ya que es necesario para la síntesis de nucleótidos.

Se ingiere en forma de poliglutamatos, que son degradados por una enzima del ribete en cepillo hasta monoglutamilfolatos, los cuales son captados por el enterocito mediante un sistema de transporte facilitado. Una vez en el enterocito, pueden ser liberados directamente a la circulación sanguínea o ser convertidos previamente en tetrahidrofolatos.

Diariamente necesitamos alrededor de 0.5 mg de ácido fólico, que obtenemos de los vegetales de hoja oscura, el hígado y las legumbres. Su déficit produce anemia megaloblástica, así como alteraciones dermatológicas y retrasos del crecimiento.

Vitaminas liposolubles

La característica común de las vitaminas liposolubles es su solubilidad en las grasas, ya que por lo demás son bastante diferentes. Consideraremos las vitaminas A, D, E y K.

Vitamina A

Se absorbe en el intestino delgado de forma pasiva, después de haberse hecho hidrosoluble por la solubilización micelar. Luego es convertida en éster de retinol y transportada por los quilomicrones al hígado, desde donde es liberada.

Las necesidades diarias de vitamina A son de 1000 ER, o "equivalentes de retinol", que es la forma principal de la vitamina A, aunque el aldehído retinal y el ácido retinoico son también formas activas. El origen de estos compuestos es directamente de fuentes animales (leche, mantequilla, quesos) o a través de la conversión en el intestino de los betacarotenos (zanahorias y otros vegetales verdes).

La vitamina A es parte constituyente de la rodopsina, pigmento visual de la retina. También interviene en el mantenimiento de los tejidos epiteliales, y desempeña un papel importante en la síntesis de mucopolisacáridos y en la reproducción.

El exceso de vitamina A (hipervitaminosis) produce cefaleas, vómitos, alteraciones en la piel, anorexia y alteraciones en los huesos largos.

Vitamina D (colecalciferol)

Al igual que la vitamina A, la absorción intestinal de vitamina D es pasiva y depende de la solubilización micelar. En sangre la vitamina D va unida a una "proteína fijadora de vitamina D", y en el hígado esta vitamina se convierte en su forma activa, que es el 25-hidroxicolecalciferol, el cual a su vez es transformado en el riñón en 1,25-dihidroxicolecalciferol, el doble de activo que el anterior. Sus acciones fisiológicas son estimular la absorción de calcio y fosfato en el intestino y movilizar el calcio y el fosfato del hueso.

Necesitamos diariamente unas 200 UI (1 UI = 0.025 μg) de vitamina D, que obtenemos del hígado, la mantequilla y la leche. La vitamina D puede proceder también de nuestra propia piel, ya que en ella existe abundante 7-deshidrocolesterol que por acción de la luz ultravioleta se convierte en colecalciferol.

La deficiencia de vitamina D puede producir en los niños un trastorno de la formación y osificación normal del hueso denominado raquitismo, y en los adultos, osteomalacia. El exceso de vitamina D produce vómitos, diarrea y trastornos renales.

Vitamina E (α-tocoferol)

Su proceso de absorción intestinal es igual que el de las vitaminas A y D: solubilización micelar y difusión pasiva, para ser luego transportada en sangre asociada a las lipoproteínas y los hematíes.

Se precisan al día unos 10 mg de vitamina E, que se obtienen de la leche, la mantequilla, la carne, la yema del huevo y las plantas verdes. Es importante para el ser humano porque es un potente antioxidante en todo el organismo, evitando los daños de las membranas celulares. Los hematíes de los individuos que tienen deficiencia de vitamina E son más frágiles que los de los individuos normales. El exceso de vitamina E no parece tener efectos perjudiciales, siendo relativamente atóxica.

Vitamina K

La absorción de la vitamina K es diferente según cual sea el origen de la misma: si su origen es la dieta, fundamentalmente de los vegetales verdes (filoquinonas), la absorción tiene lugar en el intestino proximal y es de tipo activo. Si, por el contrario, el origen son las bacterias del intestino delgado (menaquinonas), la absorción depende de la solubilización micelar y es un proceso pasivo. La vitamina K es luego transportada al hígado por los quilomicrones, y allí participa en la síntesis de diversos factores que intervienen en la coagulación.

La deficiencia de vitamina K se asocia a trastornos de la coagulación, mientras que las dosis excesivas de la misma, a pesar de ser bastante atóxica, puede producir ictericia.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL

Deficiencias de absorción de hidratos de carbono

Las alteraciones en la absorción de carbohidratos debidas a disfunciones en la amilasa salival o pancreática son raras, pero sí son más frecuentes las alteraciones debidas a deficiencias de disacaridasas del ribete en cepillo del enterocito.

La alteración más frecuente es la intolerancia a la lactosa por ausencia de lactasa. Es una enfermedad congénita mucho más frecuente entre asiáticos, sudamericanos y africanos. En esta entidad la lactosa se acumula en la luz intestinal, lo cual favorece la producción de ácido láctico por las bacterias intestinales. Esto hace que aumente la osmolaridad del quimo y secundariamente se acumule líquido, lo cual produce distensión intestinal, aumento del peristaltismo, dolor y diarrea.

El déficit de sacarasa cursa con síntomas semejantes, pudiendo ser congénito o secundario a enfermedades como el esprue tropical o la enfermedad de Crohn.

Deficiencias de la absorción de proteínas

Existen trastornos genéticos raros que se deben a alteraciones en los transportadores de aminoácidos, como la cistinuria, en la que están afectados los transportadores de aminoácidos básicos tanto en el intestino como en el riñón. Otra entidad genética rara es la enfermedad de Hartnup, en la que está afectado el transportador de membrana para aminoácidos neutros.

Es mucho más frecuente la llamada celiaquía o enteropatía sensible al gluten. Esta enfermedad cursa con alteración de la absorción de todos los nutrientes como consecuencia de la destrucción y pérdida de las vellosidades intestinales.

La gliadina, una proteína presente en el gluten de los granos de cereales como el trigo, el centeno, la cebada y la avena (pero no en el maíz), interacciona con la mucosa intestinal y produce las lesiones. La enfermedad seguramente tiene un origen inmunitario, aunque todavía no está completamente claro. Hasta la fecha, el tratamiento para los enfermos celiacos es la eliminación absoluta del gluten en la dieta.

BIBLIOGRAFÍA

Córdoba A, Ferrer R, Muñoz E, Valverde C. *Compendio de fisiología*. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana, 1994.

Corominas A, de Gandarias JM. *Elementos de nutrición*. Barcelona, Euribar, 1979.

Dvorkin MA, Caardinali DP. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. 13ª ed. Buenos Aires, Panamericana, 2003.

Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología*. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana, 2001.

Ira Fox S. *Fisiología humana*. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana, 2003.

Kapit W, Macey RI, Meisami E. *The physiology coloring book*. 2ª ed. New York, Harper Collins, 2000.

Pocock G, Richards CD. *Fisiología humana. La base de la medicina*. Barcelona, Masson, 2002.

R.F.Schmidt RF, Thews G. *Fisiología humana*. McGraw-Hill-Interamericana, Madrid, 1993.

Rhoades RA, Tañer GA. *Fisiología médica*. Barcelona, Masson, 1997.

Scacchi P. *Fisiología digestiva*. Venezuela, Servicios Gráficos JAM, 2003.

Tresguerres JAF. *Fisiología humana*. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana, 1992.

Tresguerres JAF. *Forma y función del organismo humano*. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana, 1996.

West JB. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. 12ª ed. Madrid, Panamericana, 1993.

Capítulo 62

Intestino grueso

Enrique Rey Díaz-Rubio, Ángel Álvarez Sánchez
y Manuel Díaz-Rubio

- Introducción
- Anatomía fisiológica
- Absorción y secreción en el colon
- Motilidad colónica
- Defecación
- Composición de las heces y gases del intestino grueso
- Flora bacteriana
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El intestino grueso o colon es la parte final del tubo digestivo y clásicamente se le ha asignado una misión sencilla de almacenamiento de las heces hasta su evacuación, sin duda de una gran importancia en nuestra vida diaria. Pero el colon es también un órgano fundamental para la conservación de agua en el organismo y tiene una participación metabólica significativa.

Sin embargo, las dificultades para su estudio hacen que hoy en día nuestro conocimiento de la fisiología colónica sea limitado. Baste señalar que no todos los expertos están de acuerdo en cuáles son los patrones motores del colon y que por término medio el 20% de las especies bacterianas que alberga el intestino grueso son desconocidas.

ANATOMÍA FISIOLÓGICA

El colon es un órgano tubular de aproximadamente 1.5 m de longitud que comienza al finalizar el intestino delgado y se extiende hasta el conducto anal. Desde el punto de vista anatómico se distinguen el ciego, el colon ascendente, el colon transverso, el colon descendente, el colon sigmoide y el recto. Sin embargo, desde el punto de vista funcional es más real considerar una división en dos partes: el colon derecho y el colon izquierdo. El colon derecho está constituido por el ciego y el colon ascendente y funcionalmente es donde se desarrollan los procesos de fermentación y digestión por la flora bacteriana, así como la mayor parte de los procesos de absorción y secreción. El colon izquierdo, constituido por el colon descendente, el colon sigmoide y el recto, tiene como misiones fundamentales el almacenamiento de las heces, la absorción final de agua, su transporte y finalmente su evacuación al exterior.

La pared del colon está constituida por las mismas capas que el resto del tubo digestivo: mucosa, submucosa, capa muscular circular, capa muscular longitudinal y serosa, aunque presenta algunas peculiaridades. La capa mucosa es lisa, a diferencia del intestino delgado, ya que carece de proyecciones villiformes. Presenta sin embargo numerosas criptas en las que abundan las células caliciformes productoras de moco. La capa muscular presenta una disposición muy característica; mientras que la capa circular interna es similar a otras porciones del tubo digestivo, la capa longitudinal externa se dispone en tres bandas, visibles macroscópicamente, denominas *taeniae coli* (tenias del colon), que se separan en el ciego, discurren a todo lo largo del colon y se fusionan en el recto para formar una capa longitudinal externa completa en el recto.

El colon tiene una inervación intrínseca y una inervación extrínseca. La inervación intrínseca depende del sistema nervioso entérico, que conforma una extensa red de interconexiones neuronales y ganglios organizados en dos plexos, el plexo mientérico y el plexo submucoso. Estos plexos permiten una regulación autónoma de la motilidad, la secreción y la absorción, e incluso muy posiblemente de las funciones inmunitarias. La inervación extrínseca es realizada por el sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático). Las fibras del sistema nervioso simpático alcanzan el colon por los plexos vasculares, mientras que las fibras parasimpáticas provienen en el colon derecho del nervio vago y en el colon izquierdo de los nervios esplácnicos pélvicos. En términos generales, las eferentes parasimpáticas son predominantemente excitatorias, mientras que las simpáticas son inhibitorias.

ABSORCIÓN Y SECRECIÓN EN EL COLON

La capacidad de absorción de agua del intestino grueso es muy grande. Aproximadamente 1.5 L de quimo entran en el colon cada día y se eliminan menos de 200 cc con las heces. Sin embargo, esto está lejos de la máxima capacidad absortiva, que se calcula en aproximadamente 4.5 L diarios.

El efecto neto de la absorción/secreción de colon es la absorción de sodio y cloro, la absorción de agua, la absorción de ácidos grasos de cadena corta, la pérdida de potasio y bicarbonato y la secreción de moco. La Figura 62.1 resume los mecanismos celulares implicados.

El mecanismo de absorción depende básicamente de cuatro factores: 1) bomba de sodio (Na^+/K^+-ATPasa) en la cara basal de la célula; 2) canal de Na^+ electrogénico (estimulable por aldosterona) en la cara luminal de la célula; 3) uniones estrechas entre las células, no permeables al Na^+; 4) bomba de ácidos grasos de cadena corta.

La gran capacidad del colon para absorber agua depende fundamentalmente de las uniones estrechas (*tight junctions*) intercelulares, que son prácticamente impermeables al sodio. El sodio es transportado desde el citoplasma al espacio intercelular por la Na^+/K^+-ATPasa, situada en la membrana basolateral celular. A diferencia de lo que ocurre en el intestino delgado, las uniones intercelulares impiden la retrodifusión paracelular del sodio hacia la luz, generándose un ambiente hipertónico que arrastra el agua desde la luz colónica hacia el espacio intercelular (Fig. 62.1).

El sodio que se transporta desde el interior celular hacia el espacio intersticial lleva asociado la necesidad de un transporte desde la luz hacia el interior celular. Este transporte es llevado a cabo básicamente por dos transportadores. En primer lugar, los canales de sodio electrogénicos, que son capaces de permitir la entrada celular de sodio sin intercambiarse por ningún ion. Además de este transportador, en la membrana apical de todas las células intestinales, incluido el colon, existe un intercambiador Na^+/H^+ (en concreto la isoforma 3). Este intercambiador conduce el Na^+ al interior celular intercambiándolo por H^+, lo que genera una alcalinización intracelular, que se subsana con la eliminación de bicarbonato hacia la luz intercambiándolo por cloro, gracias al intercambiador $Cl^-/HCO3^-$.

En el colon, los principales aniones intraluminales son los ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato, pro-

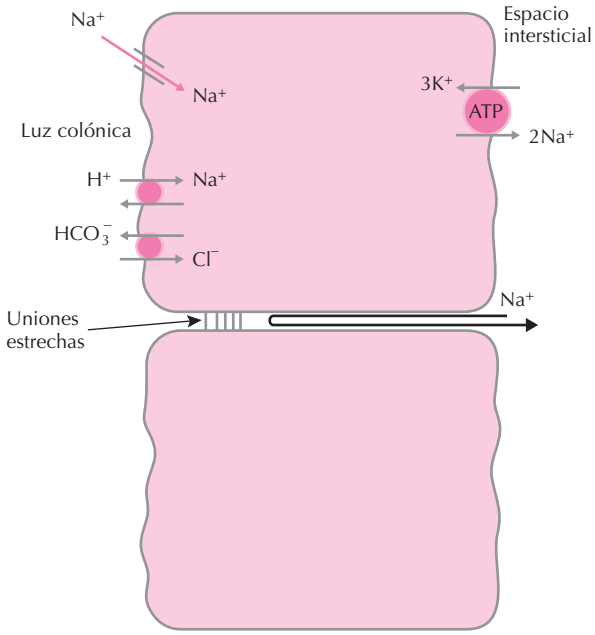


Figura 62.1. Principales mecanismos implicados en el flujo de iones en el colonocito.

pionato) y no el cloro y el bicarbonato. Estos ácidos grasos de cadena corta provienen del metabolismo bacteriano de los hidratos de carbono y las proteínas y tienen una enorme importancia en la fisiología colónica, ya que son el principal nutriente de la mucosa colónica y tienen un efecto trófico y regulador sobre la mucosa colónica. Se piensa que el transporte de ácidos grasos de cadena corta hacia el interior celular dependería de intercambiadores activos con bicarbonato que estarían acoplados a los intercambiadores Na^+/H^+.

La regulación del transporte de agua y electrólitos en el colon es similar a la del resto del intestino e implica una compleja interacción entre estímulos paracrinos, hormonales, neuronales e inmunitarios. La Tabla 62.1 presenta un ejemplo de secretagogos y absorbagogos, necesariamente incompleta. Dentro de estas sustancias, merece la pena destacar la acción de la aldosterona, que actúa sobre los canales de sodio electrogénicos de la membrana apical, estimulando la absorción de sodio, acción relativamente específica sobre el colon. Los glucocorticoides también producen un aumento de la absorción de sodio, actuando sobre la bomba de sodio de la membrana basolateral, acción que ocurre tanto en el colon como en el intestino delgado.

MOTILIDAD COLÓNICA

La actividad motora del colon es uno de los aspectos más importantes de su fisiología, puesto que es la que regula el contacto de los residuos con la flora bacteriana y, sobre todo, porque es la encargada de almacenar las heces y regular de forma adecuada la expulsión de las heces de forma que no se entorpezca la actividad normal.

Tabla 62.1 Sustancias que actúan estimulando (secretagogos) o inhibiendo (absorbagogos) la secreción de agua y electrolitos en el colon

Absorbagogos	Secretagogos
Aldosterona	Prostaglandinas
Glucocorticoides	Bradicininas
Catecolaminas	VIP
Encefalinas	Secretina
Somatostatina	Factor activador plaquetario
Angiotensina	Acetilcolina
Péptido YY	Serotonina
Neuropéptido Y	Histamina
Prolactina	Sustancia P
GH	Neurotensina
Ácidos grasos de cadena corta	Oxido nítrico
	Motilina
	Bombesina

Dentro de la actividad motora colónica pueden distinguirse dos tipos de movimiento: los movimientos de mezclado (también llamados segmentarios o de segmentación) y los movimientos de propulsión. Los movimientos segmentarios implican contracciones de baja amplitud, a veces simultáneas en varios segmentos, a veces con sentido peristáltico o antiperistáltico a lo largo de cortos segmentos, que no ocluyen la luz colónica y cuyo sentido fisiológico parece corresponder a un mezclado y facilitación de la digestión bacteriana y la absorción colónica. Pueden dar lugar a un avance o un flujo retrógrado del material intraluminal, aunque el efecto neto es un enlentecimiento del tránsito a lo largo del colon.

La propagación del contenido colónico en el ser humano depende fundamentalmente de las contracciones en masa, especialmente las contracciones propagadas de alta amplitud. Estas contracciones suelen iniciarse en el colon ascendente y originan un movimiento de avance de gran cantidad de material intraluminal. Ocurren una 6 veces al día por término medio, más frecuentemente por el día y sobre todo después de las comidas, y se correlacionan con sensaciones como borborigmos o deseo de defecar.

La motilidad colónica varía a lo largo de las 24 horas del día. Los efectos más notables son los producidos por el sueño, que inducen una profunda inhibición de la actividad motora, tanto segmentaria como propulsiva. El despertar tiene una clara relación con la reaparición de la actividad motora, señalando que el sistema nervioso central, a través probablemente del sistema nervioso autónomo, tiene un importante papel regulador. La ingesta también induce una notable actividad motora en el colon, constituyendo lo que se conoce como reflejo gastrocólico, aunque realmente más que un reflejo en el sentido clásico es un reflejo neurohormonal. En este reflejo se señala que participan una fase cefálica (discutida por algunos) derivada simplemente de la visión o el olor de los alimentos, pero el grueso de los estímulos que desencadenan el reflejo son la distensión

gástrica (volumen de la ingesta) y la composición calórica, en especial la cantidad de grasas. Aunque no están claramente definidas las vías, es evidente que participan tanto reflejos neuronales con efectores colinérgicos como respuestas humorales mediadas por la colecistoquinina (CCK).

DEFECACIÓN

La defecación es en mecanismo reflejo que permite la evacuación de las heces. Aunque es un mecanismo reflejo, su inicio o contención pueden ser modificados voluntariamente. La defecación comienza cuando los movimientos del colon hacen avanzar el contenido fecal y distienden el recto, produciendo la sensación y el deseo de defecar. Cuando la persona considera que la defecación es apropiada, se inicia el reflejo, adoptando la postura más adecuada, que es la postura en cuclillas. La defecación se inicia con una maniobra de Valsalva (espiración forzada tras una inspiración máxima con la nariz y la boca cerradas), que aumenta la presión intrabdominal e intrarrectal y genera una relajación refleja del esfínter anal interno y una relajación voluntaria de los músculos puborrectal y anal externo. Estos fenómenos producen una alineación del conducto rectal y anal y el gradiente de presión generado impulsa las heces hacia el exterior.

Intrínsecamente ligados al fenómeno de la defecación, y tan importantes para la vida normal, se encuentran los mecanismos fisiológicos de la continencia. Esta continencia depende de varios factores. En primer lugar, la acción de reservorio del sigma y el colon descendente unido a la actividad motora propia del recto, que hace que éste permanezca vacío la mayor parte del día. Sin embargo, aun cuando se produce el llenado rectal, existen mecanismos para contener la defecación. El primero que se pone en práctica es la contracción voluntaria de los músculos puborrectal y anal externo, que mantiene la angulación anorrectal y cierra el conducto anal, auque sólo puede mantenerse durante unos minutos. Paralelamente, el recto es capaz de relajarse para adaptarse al volumen y acomodarlo; ambas respuestas en conjunto permiten en la mayoría de las ocasiones diferir la defecación hasta que ésta sea conveniente y no entorpezca la actividad normal (Fig. 62.2).

COMPOSICIÓN DE LAS HECES Y GASES DEL INTESTINO GRUESO

Un ser humano adulto expulsa diariamente 100 gramos de heces, aunque esta cantidad es variable de una persona a otra e incluso en la misma persona de un día a otro, dependiendo de la dieta. Las heces están constituidas en un 75 % por agua; el 25 % restante corresponde al componente sólido. Este componente sólido esta constituido en aproximadamente una tercera parte por los residuos no digeribles de los alimentos sólidos, básicamente la fibra. Esta fibra es tanto fibra insoluble (lignina y celulosa) como soluble (pectinas y gomas). La fibra insoluble no es digerible por la flora colónica y arrastra agua a lo largo de todo

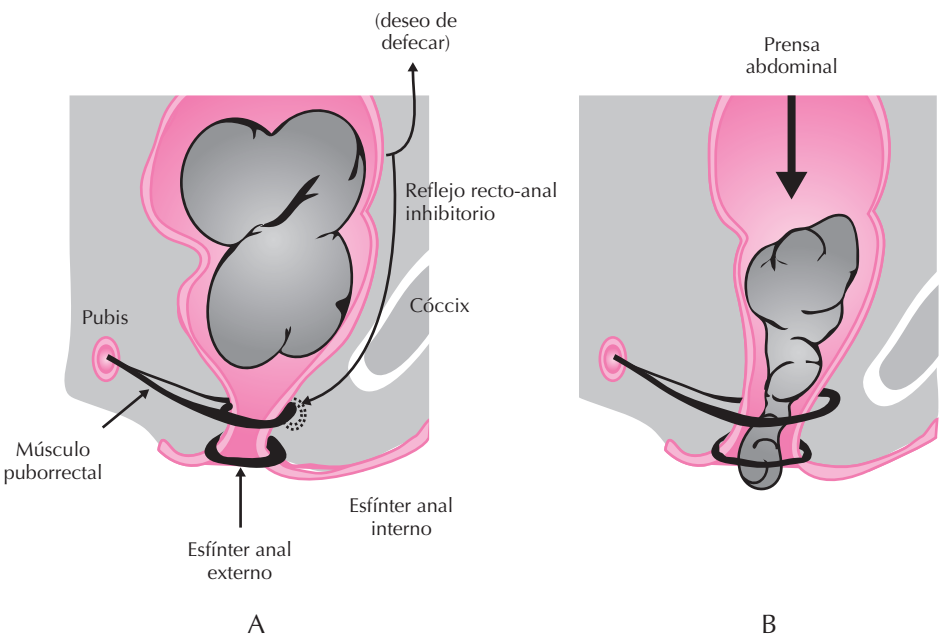


Figura 62.2. Continencia y defecación. *A*) Cuando las heces distienden el recto, se produce el deseo de defecar y una relajación refleja del esfínter anal interno. La continencia se mantiene gracias al esfínter anal externo y al músculo puborrectal. *B*) Para defecar, se realiza una maniobra de Valsalva (prensa abdominal) y se relajan los músculos puborrectal y esfínter anal externo, alineando el canal anal abierto con el recto y generándose un gradiente de presión.

el colon, ejerciendo una acción catártica directa. La fibra soluble es digerible, fundamentalmente en el colon derecho, y además de gases son productos finales de este proceso los ácidos grasos de cadena corta, considerados unos de los principales sustratos metabólicos del colonocito. La fibra de las heces es capaz de fijar sales biliares, lo que tiene gran interés, puesto que las sales biliares deben formarse a partir del colesterol. Junto con la fibra, existe también una proporción variable de grasa no absorbida (10-20%), proteínas no digeridas (10%) y materia inorgánica procedente de los alimentos (10-20%). El resto de las heces, aproximadamente una quinta parte, está constituido por bacterias, en su mayor parte muertas. El color de las heces proviene fundamentalmente de los componentes de la secreción biliar, sobre todo bilirrubina.

Junto con las heces, los gases constituyen una parte importante del contenido de la luz colónica. Por término medio, se expulsan 700 mL de gas diariamente por el recto, y las personas sanas expulsan gas por el recto unas 8-10 veces al día. Más del 99% del gas expulsado corresponde a nitrógeno, oxígeno, anhídrido carbónico, hidrógeno y metano, en proporciones muy variables. Las fuentes de este gas son fundamentalmente dos: producto de la fermentación bacteriana y difusión pasiva desde el torrente sanguíneo. El anhídrido carbónico, el hidrógeno y el metano son producidos exclusivamente por la fermentación bacteriana en el colon. Por el contrario, la mayor parte del nitrógeno y el oxígeno expulsados por el ano proviene de la difusión pasiva desde la sangre, debido a la baja presión parcial de estos gases en la luz colónica. Ninguno de estos gases es responsable del olor del gas expulsado por el recto; éste es debido fundamentalmente a gases compuestos de azufre, como metanotioles y dimetilsulfuros.

FLORA BACTERIANA

Aunque la flora bacteriana no es estrictamente una parte estructural del propio organismo, desde un punto de vista funcional la simbiosis es tan perfecta y beneficiosa que deberíamos considerarla como tal. De hecho, aunque la flora bacteriana es muy variable de una persona a otra, es muy estable dentro del propio individuo. Se calcula que el colon humano puede albergar 100 millones de bacterias de unas 400 especies diferentes y con un peso total de hasta 500 g. Estas bacterias ejercen unas acciones extraordinariamente beneficiosas para el organismo: acción metabólica, acción protectora y acción inmunomoduladora. La acción metabólica de la flora intestinal ya ha sido en gran parte mencionada anteriormente. Las bacterias fermentan los sustratos no digeridos, recuperando la energía proveniente de ellos y generando sustancias altamente beneficiosas, como los ácidos grasos de cadena corta, o sintetizando sustancias esenciales, como la vitamina K. La presencia de esta flora bacteriana tiene un efecto protector, ya que impide la colonización y el desarrollo de bacterias patógenas. Además de este efecto protector, juega un papel muy importante en el desarrollo del sistema inmunitario digestivo, aunque todavía desconozcamos los mecanismos.

BIBLIOGRAFÍA

Bassotti G, Iantorno G, Fiorella S, Bustos-Fernández S, Bilder CR. Colonic Motility in man: features in normal subjects and in patients with chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1760-1770.

Guarner F. El colon como órgano: hábitat de la flora bacteriana. *Nutr Hosp* 2002; 17 (Sup 2): 7-10.

Rao SSC, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R, Ackerson K. Ambulatory 24-h colonic motility in healthy humans. *Am J Physiol* 2001; 280:G629-G639.

Capítulo 63

Fisiología hepática

Juan A. Martínez-Verano, Meritxell López Gallardo
y Juan Miguel Martínez

- Introducción
- Hígado y homeostasis calórica
- Otras vías metabólicas en el hígado
- Función desintoxicante del hígado
- Metabolismo hepático de las hormonas
- Hígado y respuesta inmunitaria
- Hígado y alcohol
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El hígado tiene una especial importancia, no sólo porque supone la perfecta conjunción de dos estructuras embrionarias diferentes (mesodermo y endodermo), sino porque está situado estratégicamente en el sistema circulatorio venoso, haciendo un auténtico puente entre el sistema portal, colector del drenado intestinal y hormonal pancreático (insulina y glucagón) y la vena cava inferior. Desde esta posición no es sorprendente que tenga una gran trascendencia metabólica en relación con los productos procedentes de la absorción intestinal.

Además de su intervención en el manejo de glúcidos, proteínas y grasas, interviene también en muy diversos aspectos del metabolismo. Como se puede ver en la Tabla 63.1, participa activamente en el metabolismo hormonal, en los procesos de desintoxicación y aclaramiento de productos endógenos y exógenos nocivos, en la síntesis de colesterol y ácidos biliares, en la síntesis de elementos de coagulación, en mecanismos inmunitarios, etc. La producción de ácidos biliares y el metabolismo de la bilirrubina es su función más característica, pero no la única.

HÍGADO Y HOMEOSTASIS CALÓRICA

La forma característica de la alimentación humana hace que existan cada día y todos los días de nuestra vida, ciclos alternantes de gran riqueza y de gran pobreza de nutrientes. Estos ciclos de comida-ayuno serían catastróficos para nuestra salud, si no existiera un proceso de ajuste entre ambos. El hígado, principalmente, en colaboración e integración con otros tejidos (el músculo y la grasa fundamentalmente), es el encargado de suministrar la energía necesaria a tejidos incapaces de producirla en el ayuno (cerebro, hematíes), y es capaz de almacenar el remanente de energía de la ingestión. De esta manera el hígado se sitúa como un mediador vital en los ciclos de ingestión-ayuno, colaborando con otros tejidos. Por lo tanto, ocupa una estratégica posición anatómica y fisiológica en la homeostasis energética: puede almacenar, fabricar, intercambiar y exportar unidades energéticas (ATP).

Tabla 63.1 Principales funciones metabólicas hepáticas

1. Homeostasis calórica:
   a) Metabolismo de glúcidos.
   b) Metabolismo de lípidos.
   c) Metabolismo de aminoácidos.
2. Síntesis de proteínas.
3. Catabolismo hormonal: insulina, glucagón, somatomedinas, esteroides sexuales, glucocorticoides, hormona tiroidea, prolactina y hormona de crecimiento (probable).
4. Catabolismo y almacenamiento de vitaminas: vitamina D_3, vitamina A, vitamina K, ácido fólico y vitamina B_6 (posibles).
5. Metabolismo de colesterol y lipoproteínas.
6. Metabolismo de bilirrubina y ácidos biliares.
7. Función de aclaramiento de fármacos y tóxicos.
8. Función de almacenamiento de metales (ferritina, cobre).
9. Función inmunológica (sistema mononuclear fagocítico).

El hígado en la fase de ingestión

Tras la ingestión de una dieta variada, compuesta de glúcidos, grasas y proteínas, el hígado recibe, a través de la vena porta, la glucosa procedente de los glúcidos y los aminoácidos procedentes de las proteínas, que han drenado directamente desde el enterocito al hepatocito. La grasa, en forma de quilomicrones, realiza un trayecto más tortuoso: desde el enterocito a la linfa y, a través del conducto torácico, a la vena subclavia, pasando de un flujo lento (linfático) a uno rápido (sangre), que impide su condensación en gotitas de grasa. Por lo tanto, la grasa accede al hepatocito a través de la sangre, pero no directamente. No olvidemos que, además de glucosa y aminoácidos, en la sangre portal se han inyectado cantidades importantes de insulina desde el páncreas.

Por lo tanto, los hepatocitos son el primer tejido que tiene la oportunidad de utilizar la glucosa. Si imaginamos que la cantidad de glucosa que llega al hígado es de 100 g, 60 g van a ser convertidos por el hepatocito en glucógeno (glucogenogénesis) (Fig. 63.1), una forma de depósito o almacenamiento de glucosa y una forma de manifestación de la exuberancia en que vive el hígado en esta fase. Una

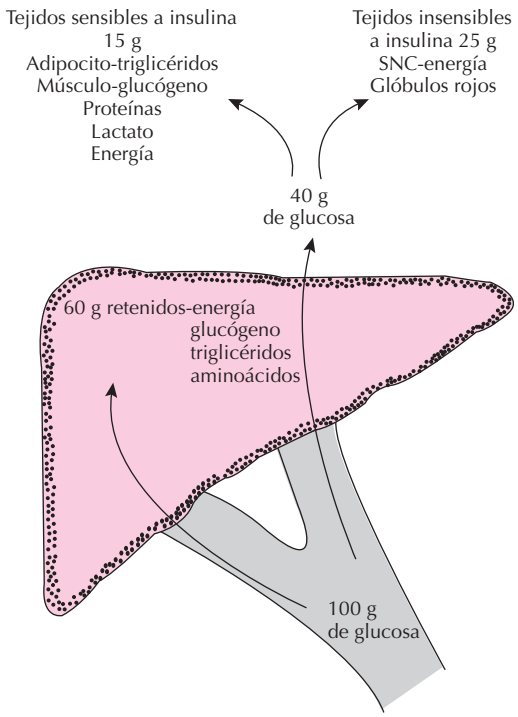


Figura 63.1. Destino de 100 g de glucosa desde la vena porta.

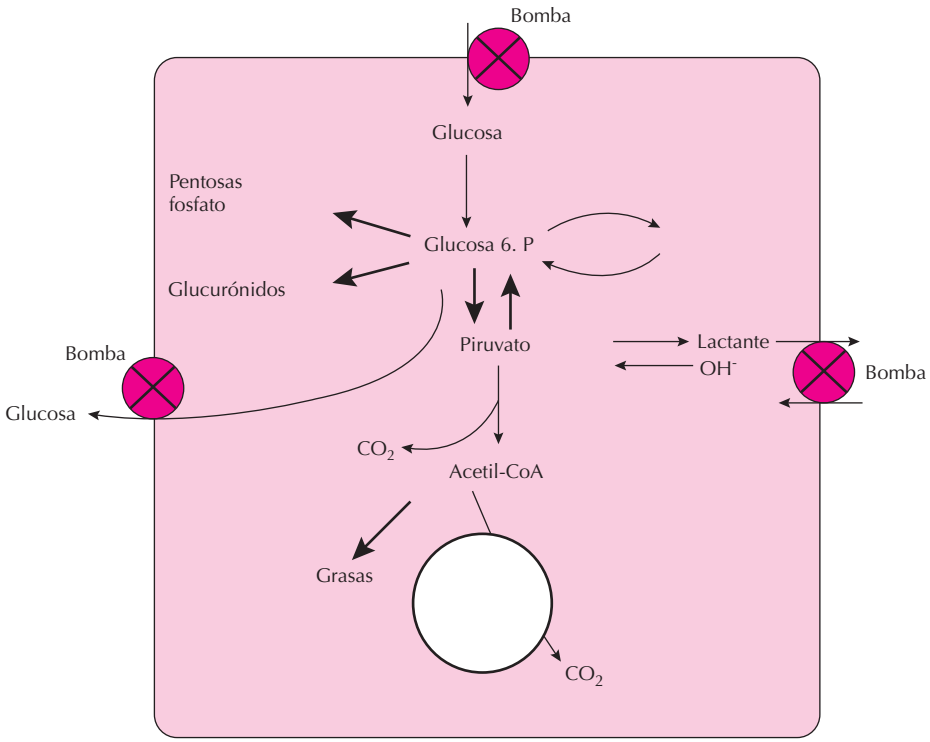


Figura 63.2. Rutas de la glucosa en el hepatocito.

parte de los 60 g va a ser sometida a un proceso de transformación hasta piruvato mediante la glucólisis y en una mínima cantidad en energía (ATP) que apenas suple el gasto energético que la propia glucólisis ha consumido. Afortunadamente, el piruvato producido es oxidado más tarde a acetil CoA o CO_2 y H_2O, por el complicado ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA, *tricarboxylic acid*). Este mecanismo de oxidación proporciona una renta neta de ATP. La glucólisis proporciona una cantidad pequeña de energía, que se utiliza para la biología de la propia célula y, por tanto, su misión fundamental es la de conseguir piruvato. Hay que hacer constar que el hepatocito como la célula oxigenada y con mitocondrias, no genera lactato desde la glucólisis; de hecho, aprovecha el que le llega desde otros tejidos para conseguir energía, pero no durante la ingestión. Por lo tanto, la mayoría de estos 60 g de glucosa que el hígado había retenido se almacena como glucógeno para los períodos de carencia (Fig. 63.2).

Aproximadamente, los otros 40 g de glucosa ingerida escapan al hígado y a través de la sangre terminan en los hematíes y el cerebro (25 g entre ambos) o en la grasa y el músculo (15 g entre ambos). En el cerebro y en los hematíes van a ser consumidos como tales, mientras que en el músculo y la grasa van a ser almacenados, como glucógeno en el músculo, o como triacilgliceroles en la grasa. Una pequeña fracción de la glucosa ingerida se desviará hacia la vía de las pentosas-fosfato para la síntesis de NADH o se destinará a las síntesis de glucurónidos, utilizados en los mecanismos de conjugación imprescindibles para hacer más hidrosolubles algunas sustancias y de esta forma permitir su excreción a través de la bilis o su transformación en productos más activos.

La grasa, en forma de quilomicrones, abandona el enterocito hacia la linfa. Desde el conducto torácico drena en la vena subclavia y a través del sistema venoso llega al hepatocito. Anteriormente, en los capilares del tejido adiposo, los quilomicrones y también las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very low density lipoproteins*) van a sufrir la acción de las lipoproteinlipasas, que liberan los ácidos grasos de los triacilgliceroles (corrientemente llamados triglicéridos). En esta situación de buen estado alimentario, el hígado esterifica los ácidos grasos y los exporta al tejido graso como triglicéridos en las VLDL. En el tejido graso van a ser almacenados como fuente de energía fundamental. En estado de ingestión el hígado no necesita o necesita muy poca energía desde los ácidos grasos, y tampoco los almacena. Sólo utilizará los precisos para reponer las estructuras hidrofóbicas de sus compartimientos celulares.

Los aminoácidos pasan sin modificación a través del hepatocito, a menos que su concentración sea muy elevada, en cuyo caso pueden ser catabolizados. La oferta de los aminoácidos absorbidos tras una comida normal que llega al hepatocito es elevada. Algunos serán utilizados para la síntesis de estructuras proteicas celulares que deben ser renovadas, o para sistemas enzimáticos; y otros serán catabolizados

y se oxidarán completamente a CO_2 y H_2O o se convertirán en glucosa, grasa, cuerpos cetónicos y urea. La mayoría de los aminoácidos no son retenidos en el hígado, siendo utilizados por otros tejidos para la síntesis de proteínas. En esta fase de ingestión la secreción de insulina en el sistema porta desde el páncreas regula prácticamente todo lo que sucede con la grasa, los aminoácidos y la glucosa en el hígado.

Se puede resumir que el hígado, inmediatamente después de la ingestión, se comporta como: glucogénico, lipogénico, algo glucolítico y nada neoglucogénico. Todo ello en relación con la elevada proporción insulina-glucagón de esta fase.

El hígado en la fase de ayuno precoz

Habitualmente se ingieren entre 3 y 4 comidas al día, de tal manera que entre una y otra pueden transcurrir alrededor de 4 ó 5 horas, a excepción del tiempo transcurrido entre la cena y el desayuno. A cada período de ingestión, con una generosa oferta de principios inmediatos desde el intestino, le sigue una fase en que cesa la oferta. A partir de las 2 horas, aproximadamente, el mantenimiento de la glucemia se va a realizar por la hidrólisis del glucógeno hepático (glucogenólisis hepática). El hígado asume la responsabilidad de suministrar glucosa a otros tejidos, especialmente al cerebro y a los hematíes.

El lactato, el piruvato y los aminoácidos (alanina), que mayoritariamente proceden de los tejidos a los que el hígado nutre con glucosa, se van a utilizar en la fabricación de glucosa en el hígado (neoglucogénesis hepática). El piruvato, a través del sistema enzimático mitocondrial, para producir oxalacetato. El lactato, a través del ciclo de Cori, para producir glucosa, que es nuevamente intercambiada por lactato. La alanina, a través de su ciclo propio. Todos ellos se utilizarán como fuente de «materia prima» para producir glucosa. Durante este período de ayuno precoz no existe catabolismo hepático de los aminoácidos, dada su baja concentración.

Esta fase de ayuno precoz se resume de esta manera: glucogenolítica, gluconeogénica, nada lipogénica ni glucolítica.

El hígado en la fase de ayuno

El hígado de un adulto bien alimentado contiene unos 70 a 80 g de glucógeno, reserva que no le permite mantener los niveles de glucemia más allá de unas 8 a 10 horas (en actividad moderada). Realmente nuestra reserva de glucógeno es pobre. En consecuencia y para mantener la glucemia en niveles útiles para poder cubrir las necesidades de energía, durante esta fase de ayuno es necesario recurrir a la energía almacenada en otros tejidos, especialmente tejido graso y muscular. Se pondrán en marcha mecanismos de ahorro y aprovechamiento, se bloquearán algunas vías enzimáticas y se hipertrofiarán otras hasta el límite de sus posibilidades. Estas «medidas de emergencia» se van a desarrollar en el hígado, o bajo su tutela.

El único tejido que es capaz de sintetizar glucosa de forma eficaz es el hígado. Para ello necesita que desde otros tejidos le lleguen suficientes precursores (átomos de carbono). A través de la neoglucogénesis el hígado fabrica la glucosa necesaria para proporcionársela a otros tejidos, que necesitan de este sustrato para la producción de ATP.

La mayoría de los precursores que el hígado va a utilizar en la neoglucogénesis le llega desde el tejido muscular esquelético en forma de alanina. En el músculo se produce una intensa proteólisis, hidrolizándose las proteínas dentro de la propia célula muscular y liberándose una gran cantidad de aminoácidos. La mayoría de estos aminoácidos son metabolizados parcialmente dentro de la propia célula muscular. Sólo se liberan 3: alanina, glutamina y glicina. El resto de los que se han producido por la hidrólisis proteica y que no se han liberado son metabolizados a piruvato y α-cetoglutárico, siendo posteriormente transformados en alanina y glutamina. Una vez que pasan a la sangre desde el músculo, la glutamina se oxida en las células tubulares del riñón y en los enterocitos, produciendo alanina. La glicina liberada se transforma en serina en las células tubulares del riñón y llega como tal al hígado.

La alanina producida directamente en el tejido muscular o procedente de la transformación de glutamina representa la casi totalidad de los precursores que necesita el hígado para la síntesis de glucosa (en menor proporción la serina y la glutamina). La glucosa, sintetizada a través del ciclo de la alanina, como donante de carbonos, sólo consigue reemplazar la glucosa que se ha convertido en lactato, sin beneficio neto de glucosa. Es un cambio a la par sin ningún superávit. Éste es uno de los estrictos mecanismos de ajuste anteriormente mencionado. El lactato, a través del ciclo de Cori, se reutiliza para donar carbonos, pero, igualmente, sin beneficio neto de glucosa.

En el ayuno, el tejido graso también proporciona su colaboración como fuente de sustrato para la neoglucogénesis, pero no proporciona carbonos. La lipólisis en el tejido graso, que surge como consecuencia de la baja proporción insulina-glucagón, y la posterior hidrólisis por las lipasas, moviliza los ácidos grasos que llegan a través de la sangre al hígado. Otros ácidos grasos van a ser utilizados por algunos tejidos (muscular, esquelético y cardíaco) en lugar de la glucosa, como reajuste para que el cerebro utilice la glucosa ahorrada.

Los ácidos grasos que han llegado al hígado son metabolizados a través de la β-oxidación, generando la suficiente cantidad de ATP para garantizar las necesidades de energía empleadas en la neoglucogénesis. La pequeña cantidad de acetil-CoA que la β-oxidación genera va a ser aprovechada para producir cuerpos cetónicos (aceto-acetato y β-hidroxibutírico), ya que en esta fase de ayuno, el ciclo de los TCA está francamente poco activo. Los cuerpos cetónicos producidos son eliminados a la sangre y van a ser utilizados como fuente de energía por otros tejidos para ahorrar glucosa. Otro ajuste más: los cuerpos cetónicos disminuyen la proteólisis, evitando el posible exceso de pérdida de masa muscular.

Esa fase de ayuno podría resumirse así: fundamentalmente neoglucogénica, a expensas, sobre todo, de la alanina procedente del músculo y la colaboración del ciclo de Cori; producción de ATP y cuerpos cetónicos desde la β-oxidación; y todo ello como consecuencia del bajo índice insulina-glucagón.

Hígado y ayuno prolongado

Si el ayuno se prolonga durante días, con lo que el aporte de sustratos desde el intestino no existe, el hígado asume el compromiso de mantener la glucemia. La alanina procedente del músculo, la utilización de cuerpos cetónicos, la rigurosa aplicación de todos los ajustes energéticos y la colaboración de otros tejidos en la neoglucogénesis (riñón), van a intentar cubrir las necesidades de glucosa del sistema nervioso central y, en menor proporción, las de los hematíes y la médula renal.

OTRAS VÍAS METABÓLICAS EN EL HÍGADO

A) Vía del ácido glucurónico. Es importante conocer esta síntesis, ya que el ácido glucurónico se utiliza como uno de los mecanismos más frecuentes de conjugación. Es utilizado para la eliminación de bilirrubina, esteroides, fármacos, etc. Es, por lo tanto, un sistema de desintoxicación.

B) Vía de las pentosas-fosfato. Otro de los destinos de la glucosa-6-fosfato es su utilización a través de la vía de las pentosas-fosfato. En el hepatocito tiene dos funciones: la producción de NADPH (donador de hidrógeno y electrones para las reacciones reductoras) y la degradación de azúcares que no son hexosas, especialmente pentosas. Es una vía que no consume energía.

C) Interconversión de azúcares. El hígado en condiciones normales posee enzimas para transformar fructosa y galactosa en glucosa. No tendría interés mencionarlo ahora si no fuera porque los déficit de las enzimas involucradas, con carácter generalmente genético, producen enfermedades más frecuentemente que los errores congénitos de almacenamiento de glucógeno.

D) Síntesis de apolipoproteínas. En el hígado se sintetizan las más importantes apolipoproteínas (o apoproteínas) conocidas (Tabla 63.2).

E) Síntesis hepática de colesterol (Fig. 63.3). El destino del colesterol sintetizado «de «novo» en el hepatocito o proporcionado por los quilomicrones, las lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoproteins*) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoproteins*) es muy diverso: 1) síntesis de lipoproteínas (VLDL y HDL), 2) síntesis de los componentes de su membrana u otras estructuras celulares, 3) síntesis de ácidos biliares, 4) eliminación como tal del colesterol libre o como ácidos biliares a la bilis. No obstante, se utiliza fundamentalmente para la síntesis de ácidos biliares.

Tabla 63.2 Proteínas específicas sintetizadas en el hepatocito

1. Albúmina y globulinas plasmáticas.
2. Globulinas transportadoras de hormonas esteroideas: *a*) SGBH o GTES o 17-globulina (para T, DHT y E_2; débilmente para E_1 y E_3), TeBG (E_2). *b*) Transcortina o CBG (cortisol).
3. Proteínas transportadoras de hormonas tiroideas: albúmina (TRB) o prealbúmina (TBPA), TBG (tiroxina).
4. Globulinas transportadoras de metales: transferrina (hierro), ceruloplasmina (cobre).
5. Proteínas en relación con la coagulación: *a*) Factores vitamina K-dependientes II, VII, IX y X, proteína C. *b*) Otros factores: fibrinógeno, factores V, XI, XII y XIII, plasminógeno, antitrombina III, quininógeno APM, precalicreína, α_2-macroglobulinas, cofactor II de heparina, factor VIII (coagulante).
6. Proteínas para el transporte de hemoglobina: haptoglobina y hemopexina.
7. Proteínas en relación con fenómenos inflamatorios hepáticos: β_2-microglobulina y fibronectina.
8. Alfa-fetoproteína.
9. Alfa-1-antitripsina.
10. Angiotensinógeno.
11. Proteínas transportadoras de lípidos (apolipoproteínas).
12. Haptoglobina, fibrinógeno, reactante de fase aguda, amiloide A, proteína C

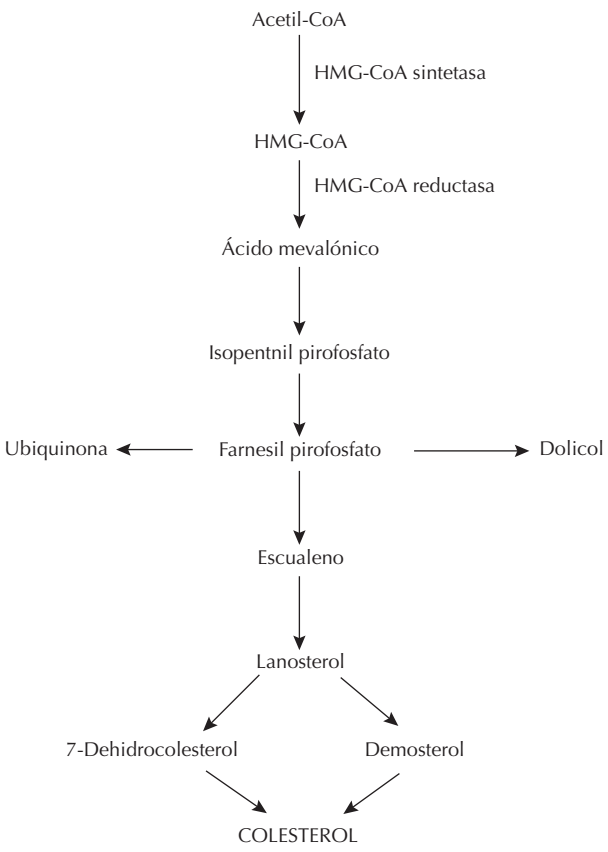


Figura 63.3. Vía de síntesis de colesterol.

Síntesis y catabolismo de las proteínas

El hepatocito es un buen exponente de células con capacidad de sintetizar proteínas, tanto para la exportación como para reemplazar sus propias enzimas y estructuras, y de ahí su magnífica riqueza en ribosomas. Aunque esta síntesis proteica es una función compartida por otras células del organismo, el hígado tiene casi la exclusividad de la síntesis de albúmina. No sólo sintetiza proteínas plasmáticas y estructurales, sino que es el lugar de síntesis de proteínas que tiene un carácter específico. Junto con esta capacidad, mantiene una buena actividad catabólica, menos conocida pero importante para la homeostasis proteica.

El hígado sintetiza, además de las conocidas proteínas plasmáticas (albúmina y globulinas), otras proteínas no tan conocidas, pero no menos importantes. En la Tabla 63.2 se pueden ver algunas de las más específicas, en especial aquellas que están en relación con el transporte de hormonas o metales y con los procesos de coagulación, o con fenómenos inflamatorios o inmunológicos.

La gran mayoría de los aminoácidos que llegan al hígado a través de la circulación portal procede de las proteínas de la dieta, después de su digestión y absorción intestinal, y del recambio con el músculo. A ellos se suma una pequeña cantidad de la síntesis «de novo». Aquellos aminoácidos que no son utilizados para la síntesis proteica o para la renovación de sus propias estructuras (enzimáticas o estructurales), ni para la producción de compuestos como glutatión, taurina, creatina, etc., van a sufrir un profundo catabolismo, con excepción de una pequeña cantidad que puede ser exportada como aminoácidos libres. El producto final de este proceso es la síntesis de urea, constituyendo una vía de gran importancia para la eliminación de productos nitrogenados, especialmente de amoníaco. Existe una excepción en la síntesis de urea: los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina). El polo opuesto lo constituyen los aminoácidos aromáticos (como la metionina), que son metabolizados muy activamente.

El catabolismo de los aminoácidos en el hepatocito se realiza a través de dos mecanismos: transaminación y desaminación oxidativa. En la transaminación, un grupo amino es transferido a un cetoácido (prácticamente siempre, α-cetoglutarato). Ese proceso se realiza por enzimas citosólicas, llamadas transaminasas o aminotransferasas, de las que dispone de manera muy generosa el hepatocito (y otros tejidos, como el músculo, el cerebro y el riñón), recibiendo el nombre del aminoácido que cede el grupo amino o del producto final. Las dos transaminasas o aminotransferasas mejor conocidas y de mayor uso en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas son: aspartato-transferasa (el donador de NH_2 es el aspartato), conocida con las siglas AST y también GOT (transaminasa glutámico-oxalacética, porque el producto final es oxalacetato); la segunda transaminasa importante es la alanina-transferasa o ALT (el donador es la alanina), conocida también como GPT (transaminasa glutámico-pirúvica, porque el producto final es piruvato). Ambas tienen un segundo producto final común: el glutamato.

Mientras que el oxalacetato y el piruvato procedentes de la transaminación pueden ser utilizados para la síntesis de glucosa, el glutamato sufrirá la desaminación oxidativa, segundo mecanismo anteriormente citado. En el hepatocito la enzima encargada de esta desaminación es la glutamato-deshidrogenasa (enzima mitocondrial), cuyo objetivo es la elaboración de amoníaco y α-cetoglutarato. El amoníaco sintetizado va a ser utilizado, a través del ciclo de la urea, ciclo de la ornitina o ciclo de Krebs-Henseleit, para la producción de urea. De esta forma, el hígado colabora en la eliminación de amoníaco y amonio. Aproximadamente el 25% de la urea sintetizada no se elimina por el riñón, pudiendo difundirse desde el plasma al intestino y, por acción de las ureasas bacterianas, producir nuevamente amoníaco. Este mecanismo de síntesis y eliminación de urea puede fallar en la enfermedad hepática y, junto con la resíntesis bacteriana intestinal, dará lugar a la elevación plasmática de amoníaco, supuestamente implicado en la encefalopatía hepática.

Metabolismo hepático de vitaminas

El hígado colabora en la homeostasis vitamínica, sirviendo de lugar de almacenamiento o de catabolismo de las vitaminas o utilizándolas como colaboración para la síntesis de algún producto específico.

Vitamina K. En el citosol del hepatocito existen unos polipétidos precursores de los llamados factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X). En el hepatocito existen otros precursores dependientes de la vitamina K, como la proteína C.

Estos precursores necesitan de la acción de una carboxilasa microsomal para ser convertidos en factores inicialmente no activos, pero con la capacidad de activarse mediante la acción proteolítica de otros factores activados de la coagulación para los que sirven de sustrato. La acción de la vitamina K sobre estos polipéptidos precursores consiste en la carboxilación del ácido glutámico, aminoácido terminal de su cadena polipeptídica, en carboxiglutámico.

Vitamina D_3. La mayor parte de la vitamina D_3 (colecalciferol) que recibe el hígado procede de la síntesis cutánea y en mucha menor proporción de la dieta. En la piel, la acción de la luz ultravioleta transforma el precursor de la vitamina D_3, el 7, deshidrocolesterol, en colecalciferol o vitamina D_3, que en el hígado es hidroxilada a 25-(OH)D_3. Después se une a una α_2-globulina sintetizada específicamente en el hígado (proteína que se conoce como proteína transportadora de vitamina D_3 [DBP, *vitamin D-binding protein*]) y se excreta al plasma para ser hidroxilada en posición 1, dando lugar a la 1,25$(OH)_2D_3$ en el riñón.

Vitamina A. El hígado capta, almacena y secreta vitamina A, regulando los niveles hemáticos según las necesidades de los tejidos que la utilizan para su función. El hígado capta retinol de los quilomicrones y realiza la hidrólisis o la esterificación, según las necesidades. La esterificación es la forma de almacenamiento de vitamina A en el hepatocito, concretamente en las células de Ito. La

retinol isomerasa realiza la transformación de *trans*-retinol en Δ11-*cis*-retinol, que es la forma en que la vitamina A se asocia a los pigmentos visuales.

Vitamina B_{12}. La vitamina B_{12} no se sintetiza en ninguna célula del organismo humano. Solamente se almacena en el hígado y el riñón, que constituyen la reserva para su homeostasis. La cantidad de vitamina B_{12} almacenada en el hígado es de 2 a 3 mg, suficiente para cubrir las necesidades del organismo durante 3 a 4 años. El hepatocito la recibe a través de la circulación enterohepática y la puede excretar por la bilis o a la sangre. En el plasma se transporta en su mayor parte por una glucoproteína (transcobalamina I o TC-I) y en menor proporción por una betaglobulina, específicamente sintetizada por el hígado (transcobalamina II o TC-II). A pesar de que la TC-II transporta menos cantidad de vitamina B_{12}, su acción es más importante, ya que su actividad y velocidad de transporte y liberación son mayores que las de la TC-I.

FUNCIÓN DESINTOXICANTE DEL HÍGADO

Se conocen alrededor de 4 000 000 de productos químicos, de los cuales aproximadamente 63 000 son de uso común y unos 11 500 pueden ser ingeridos directamente como fármacos o aditivos en los alimentos. Existen otros 50 000 productos contaminantes del medio ambiente. Cuando estos productos penetran en el organismo, la mayoría no se utiliza para la fabricación de energía, ni siquiera para formar parte de las estructuras celulares. Por esta razón son llamados xenobióticos. En esta categoría se incluyen las toxinas y las drogas.

El hígado es capaz de proteger al organismo de estos productos mediante dos mecanismos, generalmente sucesivos. En el primer mecanismo, reacciones de fase I, los productos y tóxicos se transforman de poco polares y poco hidrosolubles en productos mucho más polares e hidrosolubles que, en consecuencia, son mucho más fácilmente eliminables por la orina. El segundo efecto beneficioso de estas reacciones de fase I es aumentar la posibilidad de que estos productos puedan ser conjugados mediante las reacciones de fase II, con lo que se convierten en menos activos y tóxicos, y más fácilmente eliminables. La combinación de las reacciones de fase I y II constituye los mecanismos hepáticos de desintoxicación y eliminación al exterior.

La reacción de fase I comprende fundamentalmente reacciones de óxido-reducción. Las enzimas más importantes de la oxidación de drogas son dependientes de los sistemas del citocromo P-450. La mitad de las drogas oxidadas por el hígado lo son por este sistema y también lo son la gran mayoría de xenobióticos y tóxicos.

Las reacciones de fase II son reacciones de conjugación para xenobióticos o tóxicos y para la bilirrubina, como ya se comentó antes (véase el Capítulo 59). La reacción se realiza mediante transferasas. La forma más habitual de conjugación en el hígado es la glucuronización (xenobiótico + ácido glucurónico). La enzima responsable es la UDP-glucuronil-transferasa, que conjuga con ácido glucurónico los –COOH o los –OH del xenobiótico, convirtiéndolo en una estructura más hidrosoluble y acelerando su excreción. Otros mecanismos de conjugación que se realizan en el hepatocito son los de unión a sulfato, glutatión y taurina.

Los mecanismos enzimáticos puestos en función por el hepatocito para eliminar productos químicos o toxinas pueden generar productos más activos y tóxicos para el propio organismo que el original, llegándose a la paralización de los sistemas enzimáticos e, incluso, a la lesión de sus organelas.

METABOLISMO HEPÁTICO DE LAS HORMONAS

El hígado es, probablemente, la víscera de mayor trascendencia en el catabolismo de las hormonas. La gran actividad del hepatocito en la homeostasis de las hormonas le hace susceptible de recibir su influencia, a veces no deseable. De igual modo, produce desajustes cuando enferma, que influyen de una u otra forma en los niveles plasmáticos de las hormonas.

El hepatocito interviene en el metabolismo de las hormonas, al menos de las siguientes maneras: 1) sintetizando las proteínas transportadoras; 2) interviniendo en su catabolismo y degradación, produciendo a veces catabolitos más activos, incluso, que el producto original; 3) sirviendo de lugar de depósito. Las hormonas influyen sobre el hepatocito regulando la síntesis de proteínas, facilitando, por ejemplo, su reconstrucción tras sufrir una hepatectomía, o modificando el patrón enzimático. Resulta más conocida la influencia del hígado enfermo sobre las hormonas que, al revés, la hiperproducción o hipoproducción primaria hormonal sobre el funcionamiento o la estructura del hígado.

Glucagón e insulina. El acoplamiento del glucagón sobre su receptor en la membrana del hepatocito se sigue de la activación de la adenilciclasa, acoplada al receptor. La adenilciclasa activada incrementa los niveles de AMPc intracelular desde el 5′-AMP. Las consecuencias de esta amplificación enzimática son: glucogenólisis, gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis, y la disminución o bloqueo de la glucogenogénesis y la lipogénesis.

La **insulina** en el hepatocito desfosforila, convirtiéndolas en activas, a enzimas clave (adenil-ciclasa, glucosa-6-fosfatasa, piruvato deshidrogenasa, piruvatoquinasa, HMG-CoA-reductasa, fosfofructoquinasa, acetil-CoA carboxilasa, glicerol fosfato acil-transferasa) o fosforila a otras igualmente clave. Las consecuencias son: glucogenogénesis, lipogénesis y glucólisis aumentadas y, paralelamente, disminución de la glucogenólisis, la oxidación y la cetogénesis.

Hormonas tiroideas. La T_3 (3,5,3′-triyodotironina) y la T_4 (tiroxina) circulan en el plasma unidas a proteínas sintetizadas en el hepatocito. Estas proteínas son: la glo-

bulina transportadora de tiroxina (TBG, *thyroxine binding globulin*), la albúmina (TBA, *thyroxine binding albumin*) y la prealbúmina transportadora de tiroxina (TBPA, *thyroxine binding prealbumin*). Sólo una pequeña cantidad de T_4 (0.05%) y de T_3 (0.5%) circula de forma libre o activa. En muchos tejidos se produce la conversión de T_4 en T_3, que es la forma activa, pero de todos los tejidos en que esto es posible, el hígado es el más importante. En el citosol del hepatocito existe un enzima (5′-monodesyodasa) que produce la desyodación en el anillo externo de la T_4 convirtiéndola en T_3. El resto de la T_4, que queda almacenada, sufre el mismo efecto de desyodación por la misma enzima, pero en el anillo interno, convirtiéndola en T_3 (rT_3), inactiva o mucho menos activa que la T_3.

Hormona de crecimiento. Tras su unión al receptor de membrana del hepatocito, altamente específico, la GH estimula la síntesis y liberación de somatomedinas, especialmente la somatomedina C (SmC).

Hormonas esteroideas. Las hormonas esteroideas circulan por la sangre unidas, mayoritariamente, a proteínas transportadoras (la aldosterona lo hace al 50%, siendo el esteroide con mayor fracción libre en el plasma); de esta forma llegan a las células diana y al hepatocito, difundiendo libremente el citosol tras abandonar la proteína de transporte. En los últimos años parece estar suficientemente aclarado que el complejo receptor (proteína sensible al calor a la que están adosados dos receptores) está localizado en el núcleo.

Es posible que el hepatocito tenga un número menor de receptores esteroideos que los tejidos diana (útero, trompas, ovario, testículo, etc.), pero es seguro que son de estructura idéntica y de la misma afinidad y sensibilidad. También es posible que los factores varíen entre el hígado de animal macho y hembra, lo mismo que existe una dotación enzimática para el catabolismo de esteroides sexuales diferente entre el hígado macho y hembra. Esta diferencia ha dado lugar a establecer la existencia de un hígado masculino y otro femenino. En cualquier caso, el hepatocito realiza una función catabólica muy activa sobre estas hormonas y una función de síntesis de proteínas transportadoras. De una y otra forma, interviene muy activamente en su homeostasis.

El hepatocito sintetiza proteínas que transportan testosterona (T), dihidrotestosterona (DHT) y estradiol (E_2), con mayor afinidad que estrona (E_1) o estriol (E_3). Estas proteínas son las globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG, *sexual hormones-binding globulines*). Igualmente, sintetiza una globulina transportadora de cortisol (*cortisol-binding globulin* [CBG] o transcortina), que liga al resto de los glucocorticoides y progesterona. Por último, también es de síntesis hepática la transcalciferina, para el transporte de la vitamina D_3.

La magnífica dotación enzimática del hepatocito hace posible su trascendente actividad catabólica de esteroides, tanto sexuales como glucocorticoides y mineralocorticoides.

La inmensa mayoría de las enzimas para esta función está localizada en los microsomas, por lo que es en ellos donde se realiza el catabolismo que, al igual que sucede con otros productos que cataboliza el hepatocito, puede dar lugar a esteroides más activos incluso que el original.

Tabla 63.3 Sistemas enzimáticos en la fracción microsomal hepática

Las Δ_4-hidrogenasas (5β- y 5α-hidrogenasas). Realizan la saturación del doble enlace Δ_4 de todos los esteroides y utilizan NADPH como cofactor.
Las deshidrogenasas, que oxidan la función alcohol. Se conocen: 3-alfa, 3-beta- 6-beta, 11-beta, 17-beta, 20-beta-deshidrogenasas.
Las hidroxilasas (6-alfa, 6-beta, 16-alfa, 16-beta, 17-alfa, 18-beta y 19-beta-hidroxilasas). Catalizan la fijación de un grupo hidroxilo sobre el anillo esteroideo y utilizan NADPH.
Las desmolasas (17 y 20 desmolasas) rompen la cadena etilo en C-17 o C20.

Los esteroides C_{19} (dehidroepiandrosterona, androstenodiona y testosterona) pueden ser sintetizados en el hepatocito como consecuencia del catabolismo que realiza sobre pregnenolona (un C_{21}). Igualmente, se pueden sintetizar C_{18} (estrógenos) por un doble mecanismo de catabolización y aromatización de los C_{19}. Finalmente, es posible la catabolización entre los diferentes C_{19} y C_{18}. La catabolización de los C_{19} puede generar productos que se excretan por la orina (etiocolanolona, androsterona y dehidroepiandrosterona, que representa la mayoría de los 17-cetoesteroides urinarios). Los mecanismos de reducción son los implicados principalmente con el soporte de los citocromos P-450 como transportadores de electrones imprescindibles.

Existen diferencias sustanciales en la dotación enzimática entre el hígado de un animal macho y un animal hembra, así como en relación con la edad. Las enzimas capaces de catabolizar esteroides androgénicos son más activas en los microsomas del hígado de animal hembra, como si tuviera una mayor necesidad de catabolizarlos a productos mucho menos androgenizantes o más fácilmente excretables por la orina o la bilis, después de ser conjugados con ácido glucurónico (gluconatos) o sulfato.

La enzima hepática 11-ol-dehidrogenasa transforma el cortisol en cortisona, de forma reversible. Ambas, cortisol y cortisona, son ampliamente catabolizados en el hepatocito.

HÍGADO Y RESPUESTA INMUNITARIA

El hígado tiene capacidad para influir sobre la respuesta inmunitaria (RI). La generosa cantidad de células de Kupffer que posee como representantes del sistema mononuclear fagocítico (SMF) tiene una actividad algo atípica y representa el 15% del total del sistema que posee el organismo. Estas células actúan como un filtro, fagocitando y destruyendo antígenos y complejos antígeno-anti-

cuerpo, procedentes de la luz intestinal, que acceden a él a través de la sangre portal. Su actividad es mucho mayor si estos complejos antígeno-anticuerpo están envueltos en complemento.

No sólo es una función de filtro la que realiza el hígado. Recientemente se ha sabido que los antígenos, los complejos antígeno-IgA polimérica y la IgA polimérica producidos en los enterocitos, y que llegan al hígado con la circulación portal, pueden ser excretados a la bilis como IgA polimérica + complejo secretor + antígeno. De esta manera son devueltos al intestino para su eliminación. El lugar donde se produce el componente secretor de la IgA, imprescindible para la vehiculación de antígenos por la IgA secretora, es una cuestión sin aclarar. La unión del complejo secretor a la IgA o al complejo IgA-Ag se realiza en la luz de los conductillos biliares. Aun sin aclarar esta cuestión, no hay duda de que ésta es una forma muy eficaz de aclaramiento de antígenos, de inmunocomplejos y de un sistema eficaz de recirculación de IgA polimérica, que no fue convertida en IgA secretora en el enterocito y sí en el conducto biliar.

La tercera forma por la que el hígado interviene en la respuesta inmunitaria es a través de la síntesis de elementos del complemento. El más importante es la síntesis en el hepatocito de la fracción C_3, elemento clave en las dos vías de activación conocidas (clásica y alternativa). Es decir, que su síntesis disminuida o anulada, como sucede en enfermedades crónicas del hígado o en el trasplante hepático, puede modificar profundamente la RI. El hepatocito sintetiza, además, otras fracciones del complemento: C_6, C_8, C_9, así como una fracción muy especial por sus implicaciones: el C_1-INH (C_1-inhibidor esterasa), que es el iniciador de la activación de la vía clásica. El déficit de esta fracción hace que se mantenga una activación continua de los primeros escalones de la vía clásica.

Finalmente, el hígado produce otras proteínas a las que se les ha atribuido capacidad eliminadora de antígenos. Una de ellas, la α-fetoproteína, producida normalmente en cantidades elevadas por el hígado fetal, se ha relacionado con la posibilidad de eliminación de antígenos presentes en el líquido amniótico y en la circulación fetal, como representantes del teórico rechazo materno frente a la no menos teórica respuesta inmunitaria frente a determinantes antigénicos paternos. También se le ha atribuido a la α-fetoproteína una capacidad antigénica frente al cáncer primitivo del hígado, igual que a la β_2-macroglobulina (otra proteína sintetizada en el hígado y a la que se le atribuyen propiedades depuradoras de antígenos y anticuerpos). Si no es así, resulta un poco sorprendente su elevación en el hepatoma, porque sería aceptar que las células del hepatoma recuperan una propiedad de los hepatocitos fetales.

HÍGADO Y ALCOHOL

Una pequeña parte (menos del 2%) del alcohol que se ingiere (fundamentalmente etanol) es degradado por un mecanismo de oxidación a acetaldehído en la mucosa del tracto digestivo superior. El resto es oxidado en el hígado en dos niveles de catabolismo, en el primero para la consecución de acetaldehído y, en el segundo, de acetato. En el hígado se realiza su oxidación a través de tres vías enzimáticas: la vía alcohol-dehidrogenasa (ADH), presente en el citosol, el sistema enzimático oxidativo de etanol (MEOS, *microsomal ethanol oxidizing system*) y la vía de las catalasas en los peroxisomas, muy poco activa en el catabolismo alcohólico. Por cualquiera de las tres vías el producto final es acetaldehído.

El catabolismo en el hígado se realiza en el área 3 perivascular, en donde tiene lugar tanto la formación de acetaldehído como de acetato. En ambos procesos se libera hidrógeno, que es captado por el dinucleótico de nicotinamida-adenina (NAD), que forma NADH. Cuanto mayor sea el sustrato alcohólico tanto mayor es el consumo y el descenso de NAD y el incremento de NADH. Las consecuencias son: 1) el exceso de NADH y el déficit de NAD provoca que el ácido úrico se desvíe hacia la formación de lactato en lugar de acetil-CoA para ser incluido en el ciclo de Krebs (consecuencia: hiperlactacidemia, hiperuricemia y tofos gotosos); 2) déficit en la α-oxidación de los ácidos grasos y formación excesiva de éstos y de triglicéridos (consecuencia: hígado graso por depósito excesivo en el hepatocito); 3) dificultad en la neoglucogénesis (episodios de hipoglucemia intensa).

En el sistema del retículo endoplásmico liso se realiza la oxidación de alcohol a través de la actividad de diversos citocromos P-450, en especial el citocromo P-4502E1, dotado de una capacidad oxidativa importante, pero mucho menor que el sistema ADH, por lo que es posible que sólo se active cuando el sustrato de alcohol sea excesivo, siendo por lo tanto un sistema inducible. Igualmente se consume NAD y se incrementa la producción de NADH. Esto podría implicar que la biotransformación de otros xenobióticos (fármacos, por ejemplo) sea susceptible de ser alterada. La vía de las catalasas en los peroxisomas es muy poco activa y con poco significado en la producción de acetaldehído.

Por cualquiera de estas vías se forma acetaldehído, que es el responsable directo de la mayoría de los efectos tóxicos del alcohol sobre los hepatocitos. Un nuevo proceso oxidativo se pone en marcha en los hepatocitos del área 3 perivascular, como los anteriores para la degradación del acetaldehído a través del sistema enzimático acetaldehído deshidrogenasa (ALDH), de la que existen diversas isoenzimas en la mayoría de los tejidos. En las mitocondrias del hepatocito se localiza la más activa ($ALDH_2$), que resulta decisiva para la neutralización de la toxicidad del etanol. Su carencia (en nativos americanos y mongoles, por ejemplo) genera intolerancia absoluta al alcohol. Nuevamente durante el proceso de oxidación de acetaldehído se consume NAD y se aumenta la formación de NADH, con los efectos ya mencionados. El acetaldehído directamente produce peroxidación de los lípidos de las membranas celulares tras haber liberado radicales de O_2, con la consiguiente desestabilización de las membranas. El segundo efecto tóxico

directo es la agregación de proteínas en el interior de las células, en algunas ocasiones generando complejos que provocan una respuesta inmunitaria con producción de anticuerpos. La retención de estas proteínas provoca la muerte hidrópica de los hepatocitos. La oxidación de acetaldehído genera acetato no tóxico para los tejidos.

BIBLIOGRAFÍA

Baldwin SA, Henderson PJ. Homologies between sugar transports from Eukaryotes and Prokariotes. *Annual Review of Physiology* 1989; 459-463.

Harris RA, Craw DW. Interrelaciones Metabólicas. En: Devlin TM (ed.). *Bioquímica*. México, Reverte, 1986; I:654-682.

Harrison RW, Lippman SS. Mecanismo de acción de las hormonas esteroideas. *Hospital Pratice (ESA)* 1990; 5-37.

Hauley RM, Steiner A L. El sistema del segundo mensajero para hormonas peptídicas. *Hospital Practice* 1990; 9-32.

Mcgarrg J, Kuwafima M, Newgard CB, Foster DW, Katz J. From dietary glucose to liver glycogen: the full cicle Roung. *Annual Review of Nutrition* 1987.

Stolz A. Liver Physiology and metabolic Function. En: Sleizenger, Fordtrans (eds.). *Gastrointestinal and liver disease* 7th ed. Saunders, 2003; 1002-1023.

Van Thiel DH. The liver and its effect on endocrine function in health and diseases. En: Shiff L (ed.). *Diseases of the liver,* 6ª ed. New York, Lippincott, 1987; 117-138.

Zakin D. Metabolism of glucose and fatty acids by the liver. En: Zakin, Boyer (eds.). *Hepatology,* 3ª ed. Saunders, 1997; 58-74.

Capítulo 64

Nutrición

Héctor Bourges Rodríguez

- Introducción
- La nutrición
- Escala conceptual
- Nutrimentos o nutrientes
- Metabolismo energético
- Metabolismo de nitrógeno
- Vitaminas
- Nutrimentos inorgánicos
- Los compuestos
- Los alimentos
- Guisos y derivados industriales
- La dieta
- Alimentación y ciclo vital
- Epílogo
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Entre las características que distinguen a los organismos vivientes figura su capacidad para realizar *funciones*. Independientemente de su tipo o de su complejidad, toda función representa "trabajo biológico" cuya realización exige *energía*. Dado que el trabajo biológico nunca se detiene, la necesidad de energía es continua y, por ello, sus fuentes inmediatas presentes en el interior del organismo tienden a agotarse y es preciso restituirlas a partir de alguna fuente externa, como pueden ser las radiaciones electromagnéticas que emite el sol o alguna sustancia reducida que al oxidarse libere energía.

Todo organismo posee una *estructura* determinada que lo separa del medio exterior confiriéndole individualidad y en ella se llevan al cabo las funciones vitales. Llegado el momento de la reproducción la estructura se replica, pero en tanto no se replique es necesario mantenerla en perfectas condiciones, lo cual se logra mediante el recambio de sus componentes y las reparaciones que pudieran proceder. La replicación, la reparación y, en menor grado, la renovación de la estructura, exigen el abastecimiento de las diversas sustancias que la componen. Como en el caso de la energía, las fuentes externas de componentes estructurales deben restituir a las muy limitadas fuentes internas, y esta necesidad es particularmente cuantiosa en la fase reproductiva (o de crecimiento en los organismos pluricelulares, ya que implica reproducción celular).

La realización de las funciones y el mantenimiento y reproducción de la estructura de un organismo son las tareas que cumple el *metabolismo intermedio*, un conjunto de miles de reacciones químicas finamente entretejidas y sincronizadas y capaces de ajustarse a las necesidades de cada momento. La existencia de este virtual concierto metabólico depende de los *catalizadores* que controlan la mayoría de las reacciones. Igual que la energía y los componentes estructurales, y aunque en cantidades comparativamente pequeñas, el abasto de catalizadores o de las sustancias para sintetizarlos proviene, al fin y al cabo, del exterior.

LA NUTRICIÓN

En los párrafos anteriores se afirma que la vida depende del suministro ambiental de sustancias con función estructural, de sustancias que son o forman parte de catalizadores y de sustancias que al oxidarse aportan energía o bien directamente de energía electromagnética (luz). Conviene aclarar que, por su parte, el organismo "vierte" en el medio sustancias sobrantes o de desecho, así como energía en forma de calor y trabajo. Como el flujo es bidireccional, se puede decir que la "vida supone un continuo intercambio de materia y energía entre el organismo y el medio que lo rodea". Se esboza así, de manera muy rudimentaria, pero muy útil para iniciar el presente capítulo, lo que es la *nutrición* y lo que son los *nutrimentos*: nutrición es ese intercambio, evidentemente regulado con todo esmero, en tanto que nutrimentos son esas sustancias nutritivas con función energética, estructural o catalítica que provienen del medio. En España y en varios países de América Latina se utiliza la palabra nutriente, por lo que en este texto se usará indistintamente nutrimento y nutriente.

Para animales pluricelulares como el ser humano, defino *nutrición* como el conjunto de procesos biológicos, psicoemocionales y socioculturales involucrados en la *obtención* por el organismo y en la *asimilación* y *utilización metabólica* por cada una de sus células, de las sustancias energéticas, estructurales y catalíticas necesarias para la vida (nutrimentos o nutrientes). Cabe destacar que la nutrición comprende e integra numerosos procesos, que se la puede ver en su esencia subcelular (metabólica) y celular, o puede ser integrada a nivel del organismo completo y hasta de toda una población (social). La etapa de obtención de nutrimentos por el organismo es propia solamente de organismos, y es lo que se conoce como *alimentación*; la diferencia entre nutrición y alimentación no es más que la diferencia entre un todo y una de sus partes, entre un resultado y uno de sus determinantes. Mientras que, debido a su carácter biológico, las etapas de la nutrición que siguen a la alimentación son muy semejantes entre individuos y hasta entre especies cercanas, la alimentación puede diferir enormemente, ya que influyen en ella factores geográficos, históricos, económicos, sociales y culturales.

Modalidades de nutrición

Aunque todos los seres vivientes se nutren, es tal la diversidad de las especies y sus formas de vida que es razonable esperar algunas diferencias en su nutrición. Entre las diferencias más importantes resaltan la manera en que se obtiene energía (radiaciones electromagnéticas o sustancias oxidables) y el tipo de nutrimentos utilizados (orgánicos o inorgánicos).

Los organismos capaces de utilizar la energía del Sol se conocen como *fotosintéticos*, y los que utilizan sustancias oxidables se conocen como *quimiosintéticos*. Hay organismos que sólo necesitan nutrimentos inorgánicos a partir de los cuales sintetizan una amplísima gama de sustancias orgánicas y, como pueden subsistir por sí mismos en un medio inanimado, se les llama *autótrofos*, en tanto que otros organismos necesitan nutrientes inorgánicos y, además, un buen número de nutrimentos orgánicos que no pueden sintetizar; dado que en la práctica tienen que obtener esos nutrientes orgánicos de algún otro organismo, se les llama *heterótrofos*, es decir, que dependen de otros para nutrirse.

En términos generales, las especies vegetales son autótrofas y fotosintéticas y las animales son heterótrofas y quimiosintéticas; así, los vegetales tienen una nutrición independiente y pueden subsistir con relativa facilidad, en tanto que los animales tienen una nutrición dependiente de la existencia de otros organismos que los provean de sustancias oxidables y de los demás nutrimentos orgánicos.

Aunque esos "otros organismos" pueden ser vegetales o animales, el origen de los nutrientes orgánicos es en último caso vegetal.

Cadenas y redes alimentarias

El concepto conocido como "cadenas alimentarias" o "cadenas tróficas" ilustra las relaciones antes planteadas. Toda cadena trófica se inicia en algún organismo autótrofo que es ingerido por un organismo heterótrofo, que a su vez puede ser ingerido por otro organismo heterótrofo y, así, la cadena se continúa varios pasos más; los organismos heterótrofos pueden entonces calificarse como primarios, secundarios, terciarios etc. Un animal herbívoro, como la res o el conejo, es un heterótrofo primario, en tanto que los carnívoros, como el tigre, son heterótrofos secundarios, y los parásitos que pudieran afectarlos serían terciarios. El ser humano puede jugar varios papeles, ya que suele comer especies autótrofas y especies heterótrofas primarias o secundarias.

El concepto de cadena alimentaria es muy útil y tiene la ventaja de su sencillez, pero en la práctica más que cadenas existen "redes" alimentarias, ya que un organismo autótrofo puede servir como alimento de numerosos heterótrofos, y un heterótrofo primario ingiere numerosos autótrofos y no uno solo; la red se complica con los heterótrofos secundarios y con especies como la humana que juegan diferentes papeles. De cualquier forma, una red alimentaria está formada por una serie de cadenas entretejidas.

Una característica fundamental de toda cadena alimentaria es que en cada paso o "eslabón" se pierden al medio materia y energía. Para crecer un kilogramo, un heterótrofo primario necesita comer mucho más que un kilogramo del autótrofo y así pasa subsecuentemente en cada eslabón, de modo que se acumula mayor pérdida de masa y energía cuanto más larga sea la cadena. De esta consideración se desprende que la masa total de los organismos autótrofos en el planeta debe ser mayor que la masa total de los heterótrofos primarios y, la de éstos, mayor que la de los heterótrofos secundarios y así sucesivamente; para ilustrar esto se habla de la "pirámide alimentaria", cuya muy amplia base es la biomasa autótrofa en la cual se asientan los heterótrofos primarios y luego los secundarios, los terciarios, etc., que conforme se acercan a la cúspide de la pirámide representan cada vez una biomasa menor.

Por su calidad de organismo heterótrofo, el ser humano se nutre comiendo otros organismos, sus partes o sus secreciones, y ésta es, hasta ahora por lo menos, una ley natural ineludible. Aunque haga un uso dispendioso o ineficiente de ellos, y aunque no todos los individuos los disfruten equitativamente, la humanidad dispone en realidad de una cantidad enorme de alimentos, y conforme se acerque más a la base de la pirámide, mayores cantidades encontrará. En las redes alimentarias los organismos heterótrofos suelen competir y, a veces, luchar encarnizadamente, por los alimentos. Cuando hace diez ó quince mil años el ser humano estableció la agricultura y la cría de animales, se cuidó de escoger los que no compitieran con él, como los rumiantes, cuyo alimento autótrofo (pastos) no nos es útil ni atractivo, y como algunos animales monogástricos (el cerdo y la gallina), que se adaptan bien a comer desperdicios; la ganadería, la porcicultura y la avicultura "modernas" se basan excesivamente en el uso de granos y, por lo tanto, se han vuelto competidoras por ellos con el ser humano, lo que en algunas regiones puede no tener mayores consecuencias, pero en otras constituye un error alimentario y ecológico que amerita revisión y que pronto pudiera ya no ser sostenible.

La nutrición como proceso multifactorial

Lo mismo que la mayoría de los fenómenos biológicos, la nutrición es el resultado histórico (en el tiempo) de la interacción íntima entre los designios metabólicos heredados genéticamente y lo que puede llamarse la "historia ambiental" del organismo, la cual a su vez está compuesta en primer término por la alimentación, pero en forma no menos importante por los ambientes físico, biológico, psicoemocional y sociocultural, integrados en el tiempo. Tanto los factores genéticos como los ambientales pueden caer en dos categorías, los que son sinérgicos con la nutrición y los que le son antagónicos y, evidentemente, se pueden producir diversas combinaciones.

Si todos los factores o por lo menos la mayoría son favorables e interactúan oportuna y correctamente, se alcanzará una nutrición óptima (eunutrición) o, por lo menos, cercana a lo óptimo. Pero si uno o más de esos factores son suficientemente desfavorables, la nutrición se alejará de lo deseable (disnutrición).

La *disnutrición* no siempre obedece a anormalidades tajantes de uno o más de los factores; muchas veces es el producto de simples desequilibrios, entre rasgos genéticos, entre influencias ambientales o entre lo genético y lo ambiental. Por ejemplo, el error genético en la captación de yodo por la glándula tiroides es grave si la dieta contiene poco yodo, pero pasará desapercibido si el yodo abunda en la alimentación.

El carácter histórico de la influencia ambiental da un peso mayor a un pretérito de días, meses o años que a un "presente" de sólo 24 horas. Así, dentro de ciertos límites por supuesto, las desviaciones que uno pueda tener en la alimentación de uno o dos días afectan poco o casi nada la nutrición de quien ha estado largo tiempo bien nutrido, y viceversa. Lo mismo ocurre con otros factores ambientales.

La inclusión de factores psicoemocionales y socioculturales entre las determinantes de la nutrición obedece a la importancia real que tienen y que no es sorprendente en el caso de la nutrición humana, dado que nuestra especie se caracteriza justamente por su naturaleza biopsicosocial. El ser humano funciona biológicamente como cualquier organismo, pero posee una esfera psíquica (emocional e intelectual) muy desarrollada y se agrupa en sociedades

complejas que rigen su vida diaria. Hay innumerables demostraciones de que un individuo genéticamente sano y alimentado correctamente puede no nutrirse bien si su vida psíquica o social no es satisfactoria. El carácter biopsicosocial de la alimentación y la nutrición humana es un hecho que es necesario tener presente siempre para poderlas entender plenamente.

El estudio de la nutrición

La disciplina que estudia la nutrición es la *nutriología*. Es tal su amplitud que por una parte interactúa inevitablemente con muchas otras disciplinas biológicas, sociales y del comportamiento y por la otra se divide en numerosas especialidades y subespecialidades. Reducir la nutriología a un capítulo es tarea virtualmente imposible que, por supuesto, estas páginas no pretenden lograr; para cada uno de los apartados que se incluyen en el capítulo existen numerosos tratados, de manera que aquí sólo se presentarán los conceptos más elementales.

Dado que la nutrición es una de las funciones fundamentales de todos los organismos vivientes, la inclusión de un capítulo sobre la nutrición en un texto de Fisiología es entonces natural. Como algunas de las facetas de la nutrición se tratan parcialmente en otras secciones del libro (fisiología digestiva, respiratoria, endocrina, etc.), este capítulo se concentrará en integrarlas debidamente y, como el lector más probable del texto es el estudiante de medicina, este documento tocará algunos aspectos no fisiológicos que hagan ver la trascendencia de la nutrición en la salud y la enfermedad.

El conocimiento nutriológico y el profesional de la salud

Ha quedado claro que la nutrición es continua (aunque la alimentación no lo es), que de ella depende la vida y que, debido a su complejidad, puede desajustarse fácilmente. De ello se desprende entonces que mantener la salud exige una nutrición correcta y que la salud puede perderse por uno o más defectos en la nutrición.

Aunque por razones obvias deba enfrentarse con la enfermedad, el médico es en realidad el profesional de la salud cuya promoción y protección comprende muchas tareas, pero una de las más importantes es la procuración de una nutrición correcta a través de una buena alimentación. Como la alimentación es en esencia modificable, su mejoramiento o su corrección tienen gran eficacia y eficiencia en el cuidado de la salud y en la prevención de la enfermedad.

Las enfermedades que en el mundo conllevan una mayor mortalidad y un mayor costo de atención tienen un componente nutricio. En casi toda América Latina, la principal causa de muerte en niños es la combinación de desnutrición e infecciones que se refuerzan mutuamente en un círculo vicioso. Entre las principales causas de muerte en la población adulta figuran la obesidad, la aterosclerosis (que conduce a infarto cardíaco y a enfermedad cerebrovascular), la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y algunos tumores, padecimientos todos ellos con un importante componente de nutrición. Algunas deficiencias específicas afectan a grandes sectores de la población, por ejemplo la de hierro, que en muchos países padecen numerosas mujeres embarazadas y niños preescolares cuyo aprendizaje se ve por ello comprometido.

Para promover y proteger la salud el conocimiento nutriológico es esencial, como también lo es para combatir las enfermedades más comunes. Además, muchas enfermedades que no obedecen a la nutrición exigen cambios en la alimentación; éste es el campo de la dietoterapia, cuyas bondades y limitaciones es necesario conocer.

Una de las grandes revoluciones terapéuticas de los últimos veinticinco años es la llamada alimentación "artificial" (por la vena o por sonda en el tubo digestivo), que ha mejorado el pronóstico y ha facilitado el tratamiento de pacientes en condiciones críticas que antes morían casi irremediablemente. Conocer los elementos e indicaciones de estas técnicas se ha vuelto indispensable en la medicina moderna.

Aunque este capítulo no podría cubrir los campos señalados, sí puede tratar de aprovechar el escaso espacio disponible para sentar las bases de ese conocimiento nutriológico sin el cual no se puede practicar una buena medicina.

ESCALA CONCEPTUAL

Se ha delineado ya la nutrición como un proceso biológico, pero también psicosocial, que es pilar central de la vida y la salud y cuyos trastornos se asocian con enfermedades de alta prevalencia y significado en el mundo actual. Ha quedado también establecido el papel fundamental que juegan en la nutrición las sustancias nutritivas o nutrimentos.

Aunque la relación entre los nutrientes y la nutrición es obviamente fundamental, se trata de una relación mediata, un tanto distante por así decirlo, que por lo menos en el terreno conceptual exige considerar y definir algunos otros elementos intermedios. Los nutrientes son por supuesto importantísimos, pero son sólo sustancias, mientras que la nutrición es un proceso muy complejo que ocurre en organismos vivos y que tiene que ver con todas sus funciones y hasta con su existencia misma. ¿Qué es lo que los liga?

Me parece conveniente usar una especie de escala de elementos de complejidad creciente entre los nutrimentos y la nutrición que se ilustra en la Figura 64.1.

Los *nutrimentos* necesarios para la vida del ser humano que se conocen hoy en día suman alrededor de una centena. Excepto el oxígeno y el agua, no suelen encontrarse libres en la naturaleza, sino formando parte de *compuestos* que al disociarse los liberan. Algunos de estos compuestos (sales inorgánicas) están presentes como tales en el medio inanimado, pero la mayoría de ellos sólo pueden encontrarse, como ya se advirtió, en organismos vivos o

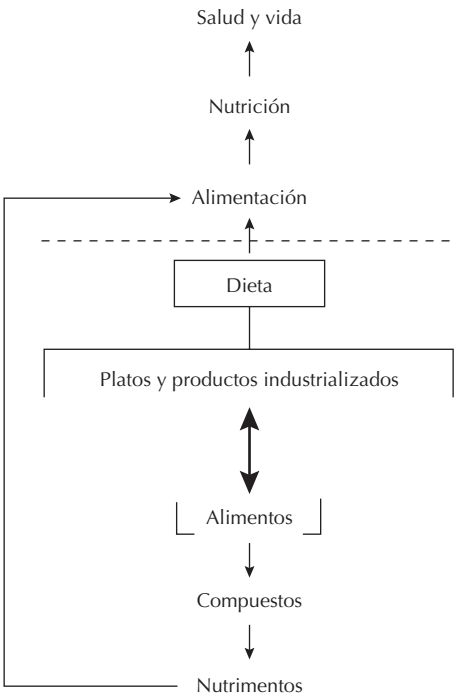


Figura 64.1. Escala de elementos entre nutrimentos y la nutrición.

en sus secreciones, los que se conocen como *alimentos*. A su vez, los alimentos suelen combinarse y procesarse culinariamente para generar "preparaciones" conocidas también como *platos, platillos* o *guisos*. Asimismo, se les transforma industrialmente para obtener *productos procesados*.

Al finalizar un día normal, el ser humano habrá ingerido varios platos y productos industrializados, así como algunos alimentos aislados; este conjunto se conoce como *dieta*, la cual es la *unidad de la alimentación*. La alimentación y los demás factores ambientales y genéticos ya mencionados en otro apartado se combinan para finalmente llegar a la *nutrición,* que es elemento central de la *salud* y la *vida*.

Cabe subrayar que cada uno de los elementos de la "escala" tiene características distintas, que su complejidad es ascendente y que entre los nutrimentos y la nutrición hay un largo camino en el cual se encuentran una serie de "peldaños" susceptibles de alteración. No tomar en consideración esta escala o dejar de analizar alguno de sus niveles puede conducir a importantes errores de juicio y operativos que por desgracia son muy comunes. A continuación se presentan los aspectos más relevantes de cada uno de esos elementos.

NUTRIMENTOS O NUTRIENTES

Nutrimento o nutriente es toda sustancia que tenga una o más funciones metabólicas y provenga habitualmente del medio. Una sustancia que sólo cumpla una de las dos características señaladas no puede considerarse nutrimento; como ejemplos, el glucagón tiene funciones metabólicas, pero no es nutrimento porque su origen es siempre interno, en tanto que los almidones o las proteínas de la dieta tampoco lo son porque normalmente no entran al organismo y por ello no pueden tener un papel metabólico.

No debe extrañar que el oxígeno y el agua se incluyan entre los nutrientes, ya que, pese a su carácter de gas y de líquido, se trata de sustancias cuyo origen es externo y cuya importancia metabólica es obvia.

Dado que juegan por lo menos un papel metabólico, todos los nutrientes son indispensables para la vida y ninguno es "más importante" que otro, puesto que la ausencia de cualquiera de ellos conduce a la enfermedad o a la muerte.

El avance de la nutriología ha permitido conformar la lista de los nutrimentos para el ser humano, pero hay razones para suponer que aún no está completa. Hay iones inorgánicos que probablemente sean nutrimentos, como el níquel o el silicio, pero todavía no es del todo seguro; por otro lado, hay numerosas sustancias hasta ahora no consideradas como tales y que en el futuro podrían serlo (ciertos polifenoles, por ejemplo).

Los nutrimentos pueden clasificarse de varias formas.

En cuanto a su *función* pueden clasificarse en *energéticos* (glucosa, otros monosacáridos, ácidos grasos, aminoácidos y oxígeno), *estructurales* (agua, aminoácidos, algunos monosacáridos y ácidos grasos, calcio, fósforo, magnesio) y *catalíticos* (aminoácidos, ciertos monosacáridos y ácidos grasos, numerosos iones inorgánicos y las sustancias incluidas bajo el rubro de *vitaminas*). Como se aprecia, hay nutrientes que pueden tener más de una función.

Los nutrimentos también se pueden clasificar según *el grado de obligatoriedad de su presencia en la dieta*. Más de la mitad de los nutrientes que ingiere el ser humano pueden ser sintetizados por el organismo si hay la cantidad suficiente de los precursores apropiados; en este caso, existen dos orígenes posibles: la dieta y la síntesis, por lo que, al menos en teoría, no es estrictamente necesario que la dieta los provea. Otros nutrientes no los puede sintetizar el organismo humano; en este caso, la dieta es la única fuente posible, y es obligatorio que los provea. Así, los nutrimentos del primer grupo pueden considerarse como *dispensables en la dieta* y, los del segundo grupo, como *indispensables en la dieta*. La dispensabilidad o indispensabilidad se refiere únicamente a su presencia *en la dieta*, ya que cabe insistir en que, para la vida, todos son indispensables.

Son indispensables en la dieta todos los nutrimentos inorgánicos, 8 a 10 de los aminoácidos, 2 ácidos grasos poliinsaturados, 10 vitaminas o grupos vitamínicos y los carotenos. El resto son "dispensables" en la dieta. Aunque esta clasificación tiene gran valor teórico, en la práctica el ser humano ingiere ambos grupos, ya que los nutrimentos "dispensables" abundan en la dieta y sus precursores no, y ya que sintetizarlos implicaría un trabajo metabólico intenso que en estas condiciones sería innecesario y dispendioso. De hecho, el 95% del peso seco de la dieta humana está constituido por nutrientes "dispensables". La impor-

Tabla 64.1 Clasificación de los nutrimentos de acuerdo con su naturaleza química

I) INORGÁNICOS
- A) Moléculas: oxígeno, agua
- B) Iones: calcio, fósforo, sodio, cloro, potasio, magnesio, hierro, cinc, cobre, selenio, magnesio, cromo, molibdeno, yodo, flúor.

II) ORGÁNICOS
- A) Glúcidos o hidratos de carbono
  - Hexosas: Glucosa, galactosa, fructosa
  - Pentosas: Ribosa, desoxirribosa
  - Triosa: Glicerol
  - Mioinositol
  - Ácidos ascórbico y deshidroascórbico (vitamina C)
- B) Lípidos
  - Ácidos grasos
  - Esteroles: colesterol, calciol (vit. D_3), ercalciol (vit. D_2)
  - Carotenos (~ 600; unos 50 se convierten en vitamina A)
  - Retinoides (vitamina A: retinol, retinal, ácido retinoico)
  - Tocoferoles (vitamina E: α, β ψ y δ tocoles; α, β, ψ y δ tocotrienoles).
  - Quinonas (ubiquinona; vitamina K: filoquinona, menaquinonas)
- C) Nutrimentos que contienen nitrógeno
  - Ácidos aminados o aminoácidos (véase Tabla 64.2)
  - Purinas (adenina, guanina, hipoxantina) y pirimidinas (citosina, timina, uracilo)
  - Aminas, amidas y bases (véase Tabla 64.3)

tancia fisiológica de que se puedan sintetizar algunos de ellos radica en que durante el ayuno nocturno o ayunos circunstanciales más prolongados, el organismo puede contar con ellos.

Los nutrimentos pueden asimismo clasificarse por su *naturaleza química*. Una primera distinción es si son *inorgánicos* u *orgánicos*. Los inorgánicos se subdividen en *moléculas* (oxígeno y agua) y en *iones*. Los orgánicos se pueden subdividir en *glúcidos*, *lípidos* y sustancias que *contienen nitrógeno*.

En la Tabla 64.1 se presenta la clasificación química general con grado diverso de detalle en cada caso, y las Tablas 64.2 y 64.3 complementan parcialmente la lista. Se observa que los nutrimentos orgánicos son mucho más numerosos que los inorgánicos.

Todos los nutrientes inorgánicos son indispensables en la dieta, ya que no se les puede sintetizar. Se incluye el flúor pese a que algunos autores ya no lo aceptan como nutrimento por no conocérsele función metabólica, pero por su efecto benéfico en la salud dental conviene mantenerlo en la lista. En los últimos años se han reunido datos que permiten sospechar que el boro, el silicio, el cadmio,

Tabla 64.2 Aminoácidos

Indispensables		Dispensables
Valina		Glicina
Leucina		Alanina
Isoleucina		Serina
Metionina	→	Cisteína
Fenilalanina	→	Tirosina
Treonina		Prolina
Lisina		Ac. aspártico
Triptófano		Ac. glutámico
Histidina*		Asparagina
Arginina*		Glutamina

* En organismos en crecimiento

el arsénico, el cobalto, el níquel, el vanadio y con menor probabilidad el azufre, pudieran ser nutrimentos para el ser humano, pero por ahora no es más que una vaga sospecha.

Con excepción de la vitamina C, los glúcidos son "dispensables" en la dieta. Las hexosas glucosa, galactosa y fructosa son fuente de energía, pero participan también en estructuras y en enzimas. Las pentosas ribosa y desoxirribosa son parte de los nucleótidos y ácidos nucleicos. El glicerol forma parte de los triglicéridos y participa en el metabolismo energético. El mioinositol tiene un papel central en los fosfolípidos y en la función de las membranas. Los ácidos ascórbico y deshidroascórbico conforman la vitamina C y son intercambiables; como grupo son indispensables en la dieta.

Los lípidos son muy numerosos, por lo que no se detallan en la tabla y apenas se enlistan subgrupos. El calciol y el ercalciol, mencionados entre los esteroles, conforman la vitamina D, pero al igual que el colesterol, son dispensables en la dieta. Los retinoides (retinol, retinal, ácido retinoico) conforman la vitamina A y también son dispensables en la dieta, pues se les puede sintetizar a partir de varios carotenos; de estos últimos hay cientos, muchos de los cuales tienen otras funciones y, como grupo, son indispensables en la dieta. Los 8 tocoferoles forman la vitamina E, y como grupo son indispensables. De las quinonas sobresalen la filoquinona (vitamina K_1) y numerosas menaquinonas (vitamina K_2)

Los ácidos grasos saturados son dispensables en la dieta, y 10 a 12 merecen mención por su papel energéti-

Tabla 64.3 Aminas, amidas y bases

Tiamina (vit. B_1)	Folatos
Riboflavina (vit. B_2)	Piridoxina (vit. B_6)
Ac. nicotínico	Piridoxal (vit. B_6)
Nicotinamida	Piridoxamina (vit. B_6)
Ac. pantoténico	Colina
Biotina	Carnitina
Cobalaminas (vit. B_{12})	

co y estructural. De los ácidos grasos monoinsaturados sobresalen el oleico y el palmitoleico, y son teóricamente dispensables en la dieta, aunque en la práctica la ingestión de ácido oleico parece proteger contra la aterosclerosis. Los ácidos grasos poliinsaturados se dividen en dos grandes familias, llamadas *n-6* y *n-3*, que encabezan respectivamente los ácidos linoleico y alfa linolénico, los únicos ácidos grasos indispensables en la dieta. A partir de ellos se producen ácidos con más de 20 carbonos y los eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos), que tienen gran importancia fisiológica y cuyos desequilibrios parecen figurar en la fisiopatología del infarto de miocardio y de muchas otras enfermedades.

Los aminoácidos relacionados en la Tabla 64.2 son l-α aminoácidos. En la columna de la derecha están los dispensables en la dieta y, en la de la izquierda, los indispensables en ella, aunque la histidina y la arginina llegan a serlo en individuos en crecimiento. La cisteína y la tirosina provienen de la metionina y la fenilalanina respectivamente, de manera que son dispensables "condicionados". La taurina es un β-aminoácido fundamental para el funcionamiento de la retina y forma parte de los ácidos biliares; al parecer, es indispensable en la dieta del recién nacido, aunque no en la del niño mayor ni en la del adulto.

En la Tabla 64.3 figuran la colina y la carnitina, que son dispensables en la dieta; la primera participa en los fosfolípidos y en la acetilcolina, y la segunda es fundamental para el transporte mitocondrial de ácidos grasos. El resto son todas vitaminas y, salvo el ácido nicotínico y la nicotinamida, son indispensables en la dieta.

Nótese que no se incluye como tal un grupo de vitaminas, ya que si bien el concepto de vitaminas es muy importante desde el punto de vista histórico, no tiene sentido desde el punto de vista químico, ya que las vitaminas aparecen entre los glúcidos, entre los lípidos y entre los compuestos con nitrógeno.

Balance nutrimental

Se conoce como balance de un nutrimento la diferencia entre su ingestión y su excreción o "gasto"; de esa diferencia depende si su cantidad en el organismo aumenta, disminuye o permanece igual. Como se aprecia, la palabra balance tiene la misma connotación que en contaduría y su aplicación a la nutrición se remonta a 1857, cuando Carl von Voit la empleó para analizar el ingreso y gasto de energía del organismo.

El balance de un nutriente tiene forzosamente que referirse a un lapso determinado, que normalmente es 24 horas, ya que sería poco práctico referirlo a lapsos menores o mayores. En principio se puede calcular el balance de cada uno de los nutrimentos, aunque esto no siempre es técnicamente posible. Por otro lado, puede ser conveniente simplificar la tarea agrupando varios nutrimentos en torno a grandes funciones, como son la energética o la de síntesis de proteínas corporales.

La energía se obtiene en forma de glucosa, galactosa y fructosa, varios ácidos grasos y una veintena de ácidos aminados, y se "gasta" (pasa al medio) en forma de calor y movimiento. Sería oneroso calcular más de treinta balances si el concepto básico es energía, por lo que conviene reducirlo a uno solo, *el "balance de energía"*. Lo mismo ocurre con el "balance de nitrógeno" en el que se suma la ingestión de 20 aminoácidos como ingestión de "nitrógeno" y se suma también la excreción de sus metabolitos finales (urea, ácido úrico, creatinina, etc.) como excreción "de nitrógeno"; el balance de nitrógeno representa la síntesis de proteínas corporales.

Por congruencia con el balance energético, en adelante se usará el término gasto en vez de excreción y, así, el balance de cualquier nutrimento o grupo de ellos (B) queda definido como su ingestión (I) menos su gasto (G), es decir B = I - G.

El balance puede tener distintos valores. Si la ingestión del nutrimento en cuestión es mayor que el gasto, el balance tendrá un valor mayor que cero, es decir, algún número *positivo* (Si I > G; B > O); el balance positivo significa *acumulación* del nutriente en el organismo. Si, por lo contrario, la ingestión es menor que el gasto, el balance tendrá entonces un valor menor que cero, es decir, algún número *negativo* (Si I < G; B < O); el balance negativo significa disminución o *agotamiento* del nutriente en el organismo. Por último, si la ingestión y el gasto son exactamente iguales, el valor del balance es *cero* (Si I = G; B = O); el balance cero o neutro significa que la cantidad del nutrimento presente en el organismo se mantiene *sin cambio*.

De las tres grandes clases de balance, el positivo y el negativo pueden a su vez adoptar muchos posibles valores, en tanto que el balance neutro es un solo valor, cero, por lo que sus posibilidades de ocurrir son mucho menores. De hecho, lo que en la práctica se considera balance neutro es algún valor positivo o negativo muy cercano al cero. Las tres grandes clases de balance pueden ser *fisiológicas* o *patológicas*, por lo que no basta describir el valor y el signo de un balance, sino que es necesario definir si es fisiológico o patológico.

El balance positivo es fisiológico cuando acumular el nutrimento es fisiológico tal como ocurre en el crecimiento y en situaciones semejantes al crecimiento, como el embarazo, la convalecencia de una enfermedad grave o la corta fase de desarrollo muscular que ocurre con el entrenamiento físico. Por supuesto, en cada una de estas situaciones y para cada nutrimento habrá un determinado balance positivo óptimo para cada individuo y momento. Para evitar la repetición de la lista de situaciones se las puede llamar situaciones C.

El balance neutro es fisiológico cuando el contenido corporal del nutriente deba permanecer estable, como ocurre en el adulto (situación A) que no esté en algunos de los casos C.

El balance negativo es fisiológico en situaciones en que disminuya el contenido corporal del nutrimento. Es el caso de la lactancia, ya que se espera que parte de la acu-

mulación durante el embarazo de algunos nutrientes (sobre todo de energía) se emplee para cubrir parcialmente el elevado costo de producir leche. Como ocurre con el balance positivo, habría también un valor óptimo para cada nutrimento, individuo y momento durante la lactancia (situación L).

Para tener ejemplos de balance patológico, basta cambiar de signo cada una de las situaciones mencionadas.

Si el adulto (excepto los casos C y L) se encuentra en balance positivo o negativo, el balance es patológico, *excesivo* en el primer caso e *insuficiente* en el segundo. El exceso o la insuficiencia serán tanto mayores cuanto más grandes sean los valores positivos o negativos.

Si un sujeto en alguna de las situaciones C se encuentra en balance neutro, es obvio que el balance es insuficiente, y si se encuentra en balance negativo, la insuficiencia será todavía mayor; no es posible "crecer" con balance cero, y menos aún con balance negativo.

Si una mujer lactando que durante el embarazo acumuló reservas se encuentra en balance cero, este balance es excesivo, y más excesivo será si se encuentra en balance positivo.

Al fin y al cabo, los ejemplos anteriores son obvios. Conviene ahora examinar casos menos obvios, pero no menos importantes. Supóngase que una persona en una de las situaciones C está en balance positivo, que es el signo que le corresponde, pero que el valor es superior o inferior al balance positivo óptimo; es claro que se trata de balances patológicos, uno *excesivo* y el otro *insuficiente*. Lo mismo se puede decir de una mujer lactando que se encuentre en balance negativo como le corresponde, pero más negativo o menos negativo que el valor óptimo; estos balances serán *insuficiente* y *excesivo,* respectivamente. No sería incongruente entonces que un niño o una mujer embarazada, por ejemplo, se desnutran pese a estar en balance positivo.

En resumen, del balance nutrimental interesa el valor y el signo (+, –, cero), pero interesa más aún si es fisiológico o patológico y, en este último caso, si es insuficiente o excesivo.

Las consideraciones anteriores permiten entender mejor la fisiología y la patología de la nutrición.

Hoy en día el ser humano hace unas cuantas comidas al día y, aunque no es lo común, puede suceder que un día, o varios, no ingiera alimentos; puede decirse entonces que la ingestión (I) es *intermitente* y que su valor mínimo es cero. Por lo contrario, el gasto es *continuo*, ya que el metabolismo no se detiene y nunca tiene un valor de cero; de hecho, para cada nutriente hay un *gasto mínimo ineludible*. Como es lógico, tanto para la ingestión como para el gasto, habrá también algún límite máximo.

Por la importancia fisiológica que tiene el balance nutrimental, el organismo debe mantenerlo bajo estricto control. Para lograrlo, regula tanto la ingestión como el gasto; en unos casos predomina el ajuste del gasto a la ingestión, en otros el ajuste de la ingestión al gasto, y todavía en otros se ajustan el gasto y la ingestión a la vez.

Escapa a la brevedad de este capítulo discutir la regulación del gasto y la ingestión de nutrimentos. Baste decir que el organismo puede en algunos casos elevar el gasto y evitar así su acumulación, pero esto depende del nutriente y, en el caso de la energía, este ajuste no ocurre o es muy pequeño. El organismo también puede disminuir el gasto de nutrimentos, pero no por debajo del mínimo obligatorio, ya que se estaría afectando la economía de la nutrición.

Por lo que respecta a la ingestión, regularla es una tarea muy difícil, ya que habría que hacerlo en distinto grado para cada nutriente, y éstos se encuentran juntos en los alimentos. Aunque se describen "hambres específicas" para algunas vitaminas, iones inorgánicos y tal vez aminoácidos y glucosa, que permitirían obtener mayor cantidad de los nutrimentos para los que existe una deficiencia, el objeto principal de la regulación de la ingestión parece ser la energía de forma global. De hecho, el balance energético es muy preciso en la gran mayoría de las personas, y su precisión resiste factores que se diría que podrían alterarla fácilmente. Si el balance energético tuviera un error pequeño, digamos del 5% por día, y fuera en un solo sentido, de más o de menos, cualquier adulto ganaría o perdería 10 kg de peso por año; esto no ocurre en la enorme mayoría de los seres humanos, que mantienen estable su peso corporal durante lustros o décadas.

La regulación de la ingestión de energía ha sido motivo de innumerables estudios desde hace décadas, y aún no se ha aclarado del todo, pero es evidente la importancia de las sensaciones de *hambre* y *saciedad* que inclinan al ser humano a comer o a dejar de hacerlo. Se han identificado "centros" hipotalámicos para el hambre y la saciedad sensibles a diferencias arteriovenosas en la glucemia, pero también sensibles a las concentraciones plasmáticas de aminoácidos y ácidos grasos. Estos centros reciben información de varios lugares en el tubo digestivo, del hígado y de tejidos periféricos, y son también sensibles a hormonas digestivas, como la colecistocinina y a otras hormonas y señales químicas (leptina, serotonina, endorfinas, etc.). Ingerir alimentos para mitigar la molesta sensación de hambre (que no es sólo sensación de vacío gástrico, sino un fenómeno más general) es una conducta que se aprende desde los primeros días de la vida; como tal, es susceptible de condicionamientos y de las más variadas influencias sociales (costumbres) y psicológicas (la hora del día, el ambiente en que uno se encuentre, la ansiedad, etc.), entre las cuales se destaca el *apetito*, que no equivale a hambre, aunque a veces coincidan, y que es el deseo por un alimento en particular. En muchas personas obesas se observa que el apetito y no el hambre gobierna la conducta de ingestión de alimentos.

Requerimientos y recomendaciones de ingestión

La cantidad que una persona necesita ingerir de cada uno de los nutrimentos para lograr una nutrición óptima se conoce como "necesidad" (cantidad necesaria) o "requerimiento" (este último término es en realidad una notificación legal o administrativa, pero se usa mucho en nutriología).

Aunque la nutrición óptima seguramente existe en la práctica, es muy difícil reconocerla con precisión, por lo que en el estudio de los requerimientos se utiliza algún indicador de ella, como puede ser el balance, el estado de alguna función específica o la concentración plasmática del nutriente o sus metabolitos. En función de los conceptos que se revisaron sobre el balance se puede proceder al siguiente razonamiento:

La ecuación del balance B = I – G se puede reescribir, despejando la ingestión, como sigue: I = G + B.

Dado que interesa el balance fisiológico y ninguno otro, quedaría I = G + Bf, es decir, la ingestión debe ser igual a la suma del gasto y el balance fisiológicos de ese nutrimento.

En un adulto, en el que Bf = 0, la ecuación se reduce a I = G, lo que indica que la ingestión debe igualar al gasto; como cubrir el gasto mínimo ineludible debe ser el primer objetivo de la ingestión, se tendría I min = Gmin y, si no se trata de un adulto, I min = Gmin + Bf. Esta ingestión mínima para cubrir el gasto mínimo y el balance fisiológicos es el requerimiento o necesidad del nutrimento (Imin = Gmin + Bf = req), concepto que, como es obvio reviste gran importancia para el conocimiento de la fisiología de la nutrición.

Como se puede apreciar, el requerimiento es una variable de índole fisiológica y de naturaleza individual, ya que depende de factores individuales, como Gm y Bf, los cuales, a su vez, dependen de la variabilidad genética y de la masa corporal, la edad, el sexo, la presencia de embarazo o de lactancia, el estado de salud y, para varios nutrimentos, de la actividad física que se realice. La variabilidad genética es un hecho biológico que se traduce en esas pequeñas diferencias normales que hacen a cada individuo distinto dentro de las numerosas semejanzas que tiene con el resto de la especie; tales diferencias se observan también en los requerimientos. Una masa corporal mayor exige ingestiones mayores. En la mujer en edad reproductiva, la menstruación impone necesidades de hierro que duplican las del hombre y, si queda embarazada y lacta, requerirá más de casi todos los nutrimentos, ya que embarazo y lactancia son procesos nutrimentalmente muy costosos. El crecimiento, que también es un proceso costoso e influye en la masa corporal, está relacionado con la edad. La actividad física afecta a las necesidades de energía (indirectamente de glúcidos, ácidos grasos, aminoácidos y oxígeno), de agua y de algunos electrólitos y vitaminas y, cómo puede variar de día a día en una misma persona, las necesidades energéticas y de agua, vitaminas y electrólitos variarían también. Aunque parezca obvio, conviene subrayar que lo mismo que otras variables fisiológicas personales (como la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal, la glucemia, etc.), los requerimientos de un individuo no se conocen a menos que se midan directamente.

La variabilidad inter- e intraindividual de los requerimientos es a veces considerable, lo que dificulta su aplicación práctica y, por ello, los datos ya existentes sobre requerimientos medidos en voluntarios se transforman en *recomendaciones de ingestión mínima* o *ingestiones diarias recomendadas* (IDR) para cada nutrimento y grupo de edad y sexo. Las IDR son calculadas y revisadas periódicamente por comités de expertos en la materia convocados para el efecto por alguna institución nacional o internacional en el área de la salud o la alimentación.

En general, el procedimiento para calcular la IDR de un nutriente o componente de la dieta para cierto grupo de edad y sexo consiste en reunir los resultados de los estudios existentes para el nutriente y grupo en cuestión, analizarlos y discutirlos minuciosamente y definir por último una cifra única que resuma y represente la amplia gama de requerimientos individuales.

Para la mayoría de los nutrimentos y componentes de la dieta la cifra única que se elige es el valor que resulta de sumar 2 desviaciones típicas al promedio de los requerimientos encontrados para el nutrimento y grupo de edad y sexo en cuestión; el valor así calculado cubre, por definición estadística, el 97.5% de los requerimientos del grupo, es decir, la casi totalidad de los casos. No se busca cubrir el 100% porque la IDR se tendría que elevar mucho más, y se considera que el riesgo de no cubrir los requerimientos del 2.5% de los individuos es aceptable. La única excepción a este procedimiento son las IDR de energía, que suelen ser *el promedio* de los requerimientos conocidos sin agregar dos desviaciones típicas. Así, en tanto que las IDR de otros nutrimentos y componentes tienen un generoso margen de seguridad, las IDR de energía no tienen dicho margen, y sólo cubren los requerimientos de la mitad de la población. Esta diferencia debe tenerse presente en el momento de aplicar las IDR de energía, ya que su interpretación es muy diferente.

El número y la calidad de los datos de los que se parte difieren mucho de un nutriente a otro y de un grupo de edad y sexo a otro, por lo que la confiabilidad de las IDR no es la misma en todos los casos. Hace falta más información sobre las necesidades en el embarazo, la lactancia y la senescencia y para el adulto del sexo femenino en general; por otra parte, se sabe más sobre los requerimientos de proteínas, tiamina, riboflavina, vitamina C, vitamina A y hierro, por ejemplo, que sobre las necesidades de vitamina E, vitamina K, aminoácidos y la mayoría de los iones inorgánicos.

En la Tabla 64.4 se resumen las diferencias entre requerimiento e IDR. Frente al carácter fisiológico e individual de los requerimientos destaca el carácter estadístico y colectivo de las IDR. Las IDR se emplean para valorar la dieta de una población y decidir medidas correctivas en su caso y para la planificación de los sistemas de abasto de alimentos en un país o región, que como se ve, son aplicaciones colectivas. Por su naturaleza, las IDR no sirven para fines individuales; en otras palabras, si un individuo consume menos del nutrimento que la IDR para su edad y sexo, ello no significa que esté necesariamente deficiente, ya que su requerimiento personal se desconoce en tanto no se mida, y bien podría estar más que cubierto por la ingestión. Así, las IDR son muy útiles para el médico dedicado a tareas epidemiológicas, pero no tanto para el médico clínico que atiende individuos y no poblaciones.

Tabla 64.4 Diferencias entre requerimiento e IDR

Requerimiento	IDR
Variable fisiológica	Valor estadístico
Individual	Colectivo (poblacional)
Cambiante en el tiempo	Fijo hasta que se revise
Se desconoce si no se mide	Se conoce, pues proviene de un cálculo
Aplicable a cada persona	Aplicable a poblaciones

En muchos países hay IDR nacionales; las más difundidas son las de Estados Unidos, que se revisan aproximadamente cada 5 años y en cuya preparación se invierten recursos cuantiosos y las británicas, pero existen también en Canadá, Rusia, Japón, Australia y varios países de Europa y América Latina, incluido México. La Organización de las Naciones Unidas, por medio de la FAO, la OMS y la UNU, emite IDR para uso internacional que han resultado muy valiosas; hace unos años, la Sociedad Latinoamericana de Nutrición, la Fundación CAVENDES de Venezuela y la UNU establecieron IDR para Latinoamérica que se resumen en la Tabla 64.5.

Entre tantas IDR nacionales e internacionales hay a veces discrepancias importantes, pero en lo general se parecen. Las discrepancias obedecen a diferencias en los criterios científicos y prácticos usados y al hecho de que en cada país hay problemas diferentes y se dan por ello énfasis diferentes.

Las IDR latinoamericanas incluyen tablas, similares a la Tabla 64.5, para proteínas y diversos nutrimentos que no cabe resumir aquí. En vez de ello y por su valor práctico se describe a continuación la composición de la *dieta familiar* que, ingerida en las cantidades señaladas en la Tabla 64.5, cubriría las IDR correspondientes.

La dieta familiar debe tener una densidad energética de 1.4 a 2.5 kcal/g y, por cada 1000 kcal, los siguientes aportes:

- 100 a 120 kcal (25 a 30 g) de proteínas, menos de la mitad de origen animal.
- 600 a 700 kcal (150 a 175 g) de hidratos de carbono. La mayoría como almidones, pero la sacarosa puede llegar a 25 o 30 g cuando convenga aumentar la densidad energética
- 10 a 12 g de fibras, la mitad de tipo soluble.
- Alrededor de 250 kcal (22 a 28 g) de triglicéridos. Las proporciones de ácidos grasos más deseables son 140 kcal de monoinsaturados, 60 kcal o menos de saturados, 50 kcal de los poliinsaturados n-6 y 10 kcal de los n-3. El colesterol será menos de 100 mg, pero el niño puede ingerir hasta 300 mg/1000 kcal.
- 300 μg de equivalentes de retinol, 80 μg de folatos, 30 mg de vitamina C, 0.5 mg de tiamina, 0.6 mg de riboflavina, 7 mg de equivalentes de niacina.
- 5 a 14 mg de hierro y 6 a 10 mg de cinc según su biodisponibilidad, 500 mg de calcio, 100 a 150 μg de yodo, 0.7 a 1 mg de flúor y no más de 2 g de sodio.

Tabla 64.5 IDR Latinoamericanas para energía resumidas y simplificadas

Edad (años)	Sexo	kcal/kg peso teórico
0.3 a 3	MF	100
3.1 a 5	MF	95
5.1 a 7	MF	85
7.1 a 10	M	78
	F	67
10.1 a 12	M	64
	F	54
10.1 a 18	M	55*
	F	47*
18.1 a 65	M	46*
	F	41*
>65	MF	34*

* Valores para actividad física moderada. Si la actividad es ligera se debe reducir el valor un 15% en hombres y un 10% en mujeres. Si la actividad es intensa se debe aumentar el valor un 15% en hombres y un 10% en mujeres.

Nota: Las IDR de energía son guías aproximadas sujetas a una variabilidad intra e interindividual muy amplia.

Durante el embarazo y la lactancia y en niños pequeños, hay que hacer ajustes a estas cifras.

METABOLISMO ENERGÉTICO

Con este nombre se conoce al conjunto de transformaciones de la energía en el organismo, desde la ingestión de sustratos oxidables, su combustión para liberar energía, el empleo de esta energía en las funciones del cuerpo y su disipación al medio. A continuación se destacan los principales aspectos fisiológicos de este tema, que es amplísimo, sin considerar los aspectos bioquímicos que la palabra metabolismo sugiere.

Aunque el concepto intuitivo de energía y de su participación en los procesos vitales es seguramente antiquísimo, su estudio científico en relación con la fisiología humana parece haberse iniciado con Antoine Lavoisier hace doscientos años. Interesado en la composición del aire y en el fenómeno de la combustión, Lavoisier realizó experimentos fundamentales en roedores y en su ayudante y se percató de que la respiración es una forma lenta de la combustión no distinta en su esencia de la que tiene lugar en una hoguera o una vela; en ambos casos se capta oxígeno, se produce CO_2 y energía libre como calor y alguna forma de trabajo (luz en la llama y movimiento en los animales), y en ambos casos se queman sustancias combustibles (cera o leña en un caso, nutrimentos provenientes de los alimentos o de los componentes del cuerpo en el otro). Percibió también que la liberación de energía es proporcional al oxígeno consumido.

Voit y sus discípulos en Alemania y Atwater en Estados Unidos continuaron explorando este campo durante el

siglo XIX. Mediante un calorímetro en el que una sustancia se quema brusca y totalmente en una cámara cerrada y el calor desprendido se mide como cambio en la temperatura del agua circulante alrededor de dicha cámara, Atwater midió el "contenido calórico" (energético) de alimentos, dietas y componentes de la dieta y concluyó que un gramo de glúcidos contenía poco más de 4 kcal, un gramo de triglicéridos poco más de 9 kcal y 1 g de proteínas casi 5.5 kcal. Para comprobar si estas cifras son válidas en organismos vivos fue necesario el desarrollo de la "calorimetría indirecta", que mide el consumo de oxígeno y la producción de CO_2 como indicadores del metabolismo energético; esta técnica, muy ampliamente usada desde entonces, ha permitido profundizar en este campo y, entre otros resultados, comprobar que los valores energéticos medidos por Atwater para glúcidos y lípidos eran acertados, pero que las proteínas (aminoácidos) sólo liberan 4 kcal/gramo, ya que en el ser humano no se queman completamente. Los factores 4,9,4 kcal/gramo aplicables respectivamente a glúcidos, lípidos y proteínas son redondeos gruesos, pero fáciles de recordar y aplicar en cálculos rápidos que se utilizan ampliamente en la práctica nutriológica diaria y se conocen como "factores de Atwater".

Los estudios sobre la combustión en seres vivientes y en el mundo inanimado dieron lugar a crear la unidad empírica conocida como caloría (cal), que es la cantidad de energía necesaria para que 1 g de agua destilada aumente su temperatura en 1 °C cuando se encuentra en torno a los 14 ó 15 °C (en otras temperaturas se requeriría más o menos energía). Por su magnitud muy pequeña, en la práctica se necesitan múltiplos, como la kilocaloría (kcal), que es igual a 1000 calorías. El sistema internacional de medidas utiliza unidades científicas y no empíricas, por lo que para la energía debería emplearse siempre el julio (J) y sus derivados (kJ, MJ, etc.). Una caloría equivale a 4.18 julios, por lo que la conversión es muy sencilla. Hace más de veinte años, la Unión Internacional de Ciencias de la Nutrición recomendó sustituir gradualmente la caloría por el julio, ya que si bien es fácil interconvertirlos, no parecía lógico substraerse a los acuerdos científicos internacionales y exponerse a que en pocos años los nutriólogos, médicos y bromatólogos no pudieran comunicarse con otros gremios. La resistencia al cambio ha partido de los norteamericanos, pero desde 1996 parecen haber cedido, por lo que cada vez más se estará empleando el julio en todas partes. Ni la caloría ni el julio ni sus derivados son objetos; se trata de unidades de energía, por lo que las expresiones "ingerir tantas o cuantas calorías o julios", "contiene tantas o cuantas calorías o julios", "gastar....", etc. no son apropiadas: los alimentos contienen energía, uno ingiere nutrimentos que pueden liberarla, o uno "gasta" "energía", pero no unidades.

El organismo humano ingiere alimentos que contienen sustratos (hexosas, ácidos grasos, aminoácidos) susceptibles de combustión y que tienen un contenido energético, pero dicha energía se encuentra capturada en enlaces químicos y no está libre. Como la digestión y la absorción no son perfectas, de esa "energía bruta" el organismo sólo capta una parte (energía metabolizable) inferior al 100%, aunque casi siempre cercana a ese valor; la diferencia se excreta en las heces. El metabolismo (glucólisis, ciclo de Krebs, betaoxidación de ácidos grasos, desaminación y posterior oxidación de aminoácidos) permite "quemar" los sustratos y obtener ATP (alrededor de 45%) y calor (alrededor de 55%). El ATP se emplea para casi todas la funciones internas (trabajo interno) y en el movimiento muscular (trabajo externo), pero parte se pierde como calor. Finalmente, todas las funciones "internas" se expresan como calor.

De este brevísimo esquema cabe comentar que la energía metabolizable (menor que la energía bruta) se convierte finalmente en calor y movimiento (trabajo), lo que respeta la primera ley de la termodinámica, y que como "máquina", el cuerpo humano es comparativamente eficiente en su producción de trabajo, ya que aunque la contracción muscular no represente en promedio más del 15 % de la energía transformada, se llevan al cabo funciones complejas y organizadas que en conjunto constituyen la vida.

En Física, el calor es visto como una forma inútil y hasta incómoda de la energía, y en los sistemas biológicos así fue hasta que hace unos 300 millones de años la evolución dio lugar a dos clases zoológicas homeotermas (aves y mamíferos). Este hito evolutivo, equivale a una "decisión" de aprovechar ese calor para mantener una temperatura corporal conveniente para un metabolismo más ágil, así como el "compromiso" de evitar que oscile. Mantener la temperatura corporal es así una función nueva que se volvió vital en aves y mamíferos y que los obligó a contar con mecanismos termogénicos y termolíticos y sistemas para su control.

Brevemente, la termogénesis surge del propio metabolismo y en forma importante de la "bomba de sodio y potasio". Si hace falta más calor, se encienden "ciclos inútiles", llamados así porque aparentemente dispendian el ATP, o hay contracciones musculares involuntarias frecuentes y repetidas (tiritera). En algunas especies y en el ser humano inmaduro, el tejido adiposo pardo -(situado sobre todo alrededor de los bronquios y así llamado por su color proveniente de su riqueza en mitocondrias, que por el hierro de los citocromos dan un tinte rojizo) parece funcionar como un "horno" que convierte energía metabolizable en calor y muy poco ATP. La termólisis opera por disipación física de calor al medio (que generalmente se encuentra por debajo de 37 °C) y, si es necesario, por la sudoración, ya que la capa fina de agua expulsada a la piel tiende a evaporarse, y la evaporación capta calor. Por supuesto, la termólisis es proporcional a la superficie corporal. La vasoconstricción de la piel ayuda a conservar calor, y la vasodilatación a disiparlo. La regulación de estos procesos es muy fina y eficiente, y virtualmente siempre cumple su cometido de mantener la temperatura corporal casi constante.

El conocimiento del metabolismo energético ha avanzado notablemente gracias a la calorimetría indirecta aplicada en las circunstancias más diversas y, recientemente,

gracias a las técnicas que emplean isótopos estables. Conviene aquí concentrarse en el gasto energético y sus componentes que permiten cuantificar las necesidades de energía.

El gasto energético de un individuo se puede conocer midiéndolo, y se sabe que representa la suma del trabajo interno y el trabajo externo. Dado que el trabajo externo se puede reducir a valores cercanos al cero, el gasto que se mida en estas condiciones representaría el trabajo interno y, una vez conocido éste, se puede estimar por diferencia el trabajo externo.

Durante el sueño profundo y tranquilo el trabajo externo es virtualmente nulo, pero la aplicación de la calorimetría indirecta en estas condiciones ofrece grandes dificultades prácticas. Para sortearlas se creó el concepto de *condiciones basales*, que son las que se tienen "en el momento de despertar de un sueño tranquilo de 10 a 12 horas y antes de hacer cualquier movimiento"; el gasto energético medido en estas condiciones se llama *gasto basal* (GB) o *metabolismo basal*, y ha sido objeto de numerosos estudios. El GB es mayor que el gasto durante el sueño (alrededor de un 10% mayor), ya que es inevitable que, al despertar, los músculos adquieran cierto "tono" y se ejerza por lo tanto un poco de trabajo externo; este pequeño error es el precio que se paga por facilitar la medición. Aunque, en comparación con la medición durante el sueño, es más fácil medir el GB, la técnica no deja de ser delicada y costosa y de estar sujeta a numerosas y frecuentes influencias que pueden invalidarla, y exige, por otra parte, sacrificios importantes del paciente; por ello, muchos investigadores han optado por medir el "gasto en reposo" (GR). Para medir el GR temprano por la mañana y haciendo el mínimo esfuerzo físico, el paciente se traslada en ayunas al lugar del estudio, se le hace reposar en una cama, casi a oscuras y en silencio y, 30 ó 40 minutos después, se mide el gasto. Como es evidente, el costo es menor (no hay internamiento previo), la medición es menos laboriosa y los sacrificios para el paciente se reducen; sin embargo, el error es mayor y el valor obtenido incluye un poco más de trabajo externo que el GB.

Además de cierto tono muscular, el GB representa fundamentalmente el trabajo interno, es decir, funciones que no se detienen, como la cardiovascular, la respiratoria, la nerviosa, la endocrina, la renal, la hepática, la homeostasis y, particularmente, el mantenimiento de la temperatura corporal y en general todo el metabolismo; en sus casos incluye también el costo del crecimiento, el embarazo, la lactancia y las enfermedades.

El GB es mayor en personas con masa corporal mayor, pero si se expresa por kg de masa corporal es mayor en los individuos más pequeños, posiblemente porque la *superficie relativa* de cualquier cuerpo es inversamente proporcional a su tamaño y, a mayor superficie corporal, se pierde más calor y cuesta más mantener la temperatura, que es una función que implica una elevada inversión de energía. Por esta razón, el GB muchas veces se expresa por metro cuadrado de superficie corporal, ya que así los valores son menos variables que por kg de peso. La superficie corporal se puede estimar mediante ecuaciones como la de DuBois y DuBois y sus nomogramas. Otras formas de homogeneizar el GB entre individuos del mismo sexo y edad, pero diferente masa, es expresarlo por kg de la masa carente de grasa (MCG) o por kg elevado a la potencia 0.75. La MCG es la masa total menos la masa grasa del organismo, pero su estimación exige otras mediciones. En cambio, el peso elevado a la potencia 0.75 es más fácil de obtener (antilogaritmo del logaritmo del peso por 0.75); la cifra 0.75 no es otra cosa que el factor, calculado por Kleiber, que mejor homogeneiza el GB.

Aun homogeneizado, el GB difiere con la edad, el sexo, la composición corporal, la temperatura ambiental y las enfermedades. El $GB/kg^{0.75}$ es máximo al nacer, disminuye un poco durante dos años y luego disminuye más hasta los 5 ó 6 años; durante la edad escolar se mantiene estable y aumenta durante la pubertad, para alcanzar su menor valor al llegar la vida adulta. Estos cambios son los mismos cambios del crecimiento, que se desacelera hasta la edad escolar en la que se estabiliza y se acelera nuevamente con la pubertad, más en el varón que en la mujer, para luego volverse nulo en el adulto. Ya en el adulto, el $GB/kg^{0.75}$ es mayor en el hombre que en la mujer, pues el cuerpo de aquel contiene en promedio menos tejido adiposo (el cual es metabólicamente poco activo) que el cuerpo de la mujer; tanto en la mujer como en el hombre adulto, cada año el GB se reduce en promedio en un 0.4%, disminución que es pequeña pero que, con el paso del tiempo, se vuelve importante (por ejemplo 16% en 40 años).

El $GB/kg^{0.75}$ es mayor en personas magras que en obesos. Aunque gracias al vestido se mantiene estable en un amplio intervalo de temperaturas ambientales, cuando la temperatura es muy baja o muy elevada aumenta el GB, ya que en ambos extremos hay un costo homeostático adicional, termogénico en el primer caso y termolítico en el segundo. Por razones todavía no esclarecidas, el GB aumenta al día siguiente de un episodio de esfuerzo físico intenso.

La hipertermia eleva el $GB/kg^{0.75}$ en aproximadamente 12% por cada grado Celsius; la razón es obvia, y explica el efecto agotador de la fiebre. Por el papel de las hormonas tiroideas en la regulación de la fosforilación oxidativa, en el hipertiroidismo aumenta el GB y en el hipotiroidismo disminuye. En el paciente desnutrido el GB puede disminuir, ya que el organismo procura reducir sus necesidades energéticas como un esfuerzo para paliar el déficit generado por la ingestión insuficiente.

Cuando basta con una estimación aproximada del GB se pueden emplear ecuaciones predictivas como la de Kleiber (1947), que calcula el GB (kcal/día) multiplicando el peso (kg) elevado a la potencia $^3/_4$ por 71,2 en el varón y por 65,8 en la mujer considerados ambos de 30 años. Si no se tiene esta edad, se calcula el factor como 1 + 0.00k (30-e), donde *e* es la edad real. Así, para 35 años el factor sería 1 + 0.004(30-35) = 0.98. Se puede corregir también por la estatura específica (s), que es la estatura en cm dividida entre la raíz cúbica del peso (kg); en el hombre el factor es 0.01(s-43.4) y, en la mujer, 0.018 (s-42.1), y se suma al factor de corrección de la edad.

En 1985 FAO/OMS/UNU propusieron las siguientes ecuaciones para calcular el GB (kcal/día) en función del peso (kg) para diferentes edades (en años):

Edad	Hombres	Mujeres
0-3	(60.9 × peso) - 54	(61.0 × peso) – 51
3-10	(33.7 × peso) + 495	(33.5 × peso) + 499
10-18	(17.5 × peso) + 651	(12.2 × peso) + 746
30-60	(11.6 × peso) + 879	(14.7 × peso) + 746
>60	(13.5 × peso) + 487	(10.5 × peso) + 596

Antes de comentar el trabajo externo, es necesario considerar otro componente del trabajo interno que Rubner describió a principios del siglo XX con el nombre de *acción dinámica específica* (ADE), pero que ya Lavoisier había percibido a finales del siglo XVIII. Como es obvio, las condiciones basales implican ayuno de 10 a 12 horas; cuando se administra alimento durante la medición del GB se produce un pequeño aumento en el gasto que dura 4 a 6 horas, equivale a 6 ó 7% de la energía ingerida y, por definición, es un fenómeno distinto del GB; si se administran aisladamente un hidrato de carbono, un triglicérido o una proteína, la ADE representa respectivamente 4%, 4% y 15 ó 20%, de manera que se trata fundamentalmente de una respuesta a las proteínas. Si la administración es por vía intravenosa (obviamente se usarían glucosa, ácidos grasos y aminoácidos en vez de sus polímeros), la ADE persiste, por lo que no es atribuible exclusivamente a la función digestiva, lo que hubiera parecido una explicación lógica del fenómeno. A la fecha no hay una explicación satisfactoria de la ADE, también llamada efecto calorigénico de los alimentos o termogénesis alimentaria, pero se piensa que podría deberse a la aceleración del metabolismo frente al exceso postprandial transitorio de sustratos.

El GB es con mucho, mayor que la ADE y, aunque ambos difieren de un individuo a otro en condiciones normales, son relativamente constantes de día a día en un mismo individuo. En cambio, el *trabajo externo* o *actividad física* (AF) tiene gran variabilidad interindividual e intraindividual. A lo largo del día se pueden realizar numerosas actividades diferentes con una duración también diferente, por lo que es posible imaginar miles de combinaciones distintas. Existen tablas con valores medios del costo de un gran número de actividades que permiten estimar el gasto por AF si se llevan bitácoras detalladas de lo que se hace y de cuánto dura cada actividad; la AF también puede medirse por calorimetría indirecta. Hay actividades muy ligeras, de 0.5-2.0 kcal/min, como estar sentado leyendo o simplemente de pie. Hay otras muy intensas, de 12 ó más kcal/min, que se alcanzan en el clímax del esfuerzo al derribar un árbol con un hacha o correr en bicicleta. Entre estos dos extremos hay una amplia gama de actividades y de intensidades. Muchas personas hoy en día realizan una AF que representa 30 ó 40% del GB, pero en las excepcionalmente activas la AF puede ser igual o mayor al GB.

La extremada variabilidad inter- e intraindividual de la AF, combinada con la variabilidad interindividual del GB y de la ADE , dan como resultado que el gasto total sea también muy variable. Por lo tanto, el requerimiento energético es muy variable y difícil de predecir. Si se considera que la energía es el único caso en el cual la IDR tendría que ser el requerimiento mismo para evitar cambios en la composición corporal, es claro que es imposible calcular IDR de energía. Las IDR que aparecen en algunos textos se emiten para cálculos de abastecimiento de alimentos y, a diferencia de la IDR para otros componentes de la dieta, son simples promedios de los datos de requerimientos de que se dispone.

METABOLISMO DE NITRÓGENO

El nitrógeno no interviene como tal en la nutrición, ya que el organismo no lo absorbe siquiera y, por lo tanto, no lo metaboliza ni tiene ninguna función, pero con esta frase se acostumbra a hacer referencia al metabolismo de las sustancias que contienen nitrógeno, principalmente los aminoácidos. El tema es muy vasto y de él dan cuenta los tratados de bioquímica, por lo que sólo se tratarán sus aspectos ligados con la nutrición; se mantendrá el término nitrógeno, pues históricamente la investigación en este campo se ha basado en mediciones de nitrógeno.

La mayor parte del nitrógeno que se ingiere corresponde con mucho a las proteínas (unos 10 g/día en un adulto), pero en la dieta figura también, aunque en cantidades muy pequeñas, como parte de aminoácidos libres, ácidos nucleicos, vitaminas, creatina (carnes) y sales inorgánicas.

La glucosa es el principal combustible del organismo, por lo que la que se ingiere se agota rápidamente. Aunque la mayoría de los tejidos puede entonces utilizar ácidos grasos o cuerpos cetónicos, el tejido nervioso y las plaquetas sólo son capaces de utilizar glucosa; dado que el organismo no cuenta con reservas significativas de glucosa (el glucógeno muscular no es utilizable más que por el músculo y el glucógeno hepático sintetizado en el período postprandial inmediato alcanza apenas para mantener la glucemia durante unas cuantas horas), es vital contar con algún mecanismo para obtener la glucosa que permita al tejido nervioso sobrevivir durante el ayuno (que puede durar 10 a 12 horas durante la noche o bien días o semanas si por alguna circunstancia no se puede comer). Este mecanismo es la gluconeogénesis (formación de glucosa nueva), y consiste en la transformación de glicerol o aminoácidos en glucosa; como el glicerol es escaso, los aminoácidos son el principal sustrato gluconeogénico.

Las proteínas que se ingieren se desdoblan hasta aminoácidos libres que se absorben y pasan a la circulación. Los aminoácidos circulantes tienen tres grandes destinos (Fig. 64.2): a) la gluconeogénesis que ocurre en el hígado y en menor grado en el riñón o bien la oxidación directa para liberar energía; b) la síntesis de proteínas que ocurre en todas las células; y c) la formación de distintos derivados fisiológicamente activos que ocurre en diferentes tejidos según el derivado.

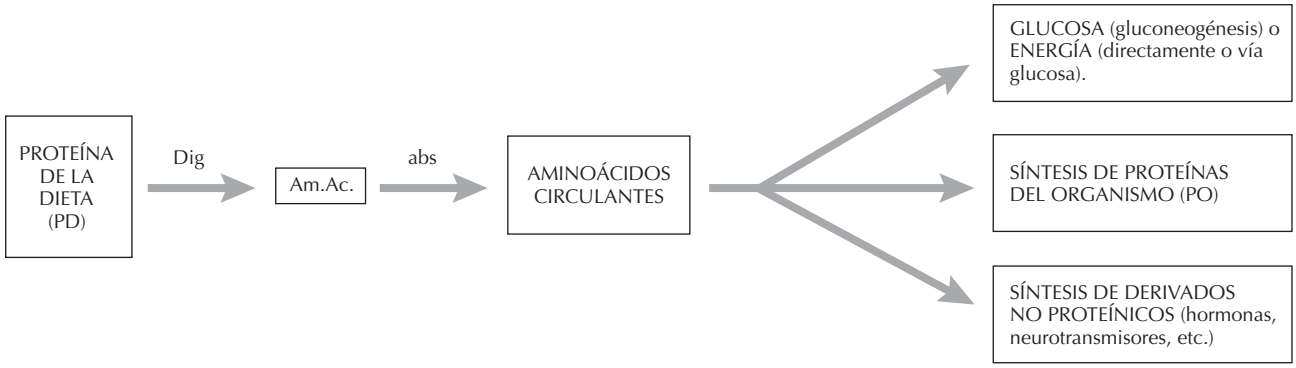


Figura 64.2. Destinos de los aminoácidos circulantes.

Los tres destinos son vitales, pero la gluconeogénesis y la oxidación directa de los aminoácidos tienen mayor urgencia cuando falta glucosa o, en general, energía. En el ayuno la gluconeogénesis es prioritaria para mantener la glucemia y evitar el daño o la muerte neuronales, que serían muy graves dada la jerarquía del tejido nervioso y dado el hecho de que no se reproduce después de los dos años de edad. Como la necesidad de energía es continua y aunque el tejido adiposo constituye una amplia reserva energética, si la ingestión de energía es insuficiente, el organismo la obtiene de todos los sustratos energéticos, incluidos los aminoácidos. Si hay glucosa y suficiente energía, esta vía deja de ser prioritaria.

En el organismo se sintetizan miles de proteínas distintas, algunas de ellas en gran cantidad y otras en cantidades minúsculas según el caso. Puesto que todas las proteínas se recambian, los aminoácidos liberados pueden reutilizarse en la síntesis proteica o pasar a la circulación, generándose entonces un flujo bidireccional que permite mantener la concentración plasmática de aminoácidos e incluso su empleo en la gluconeogénesis o en la síntesis de derivados.

Los derivados de aminoácidos que tienen importancia fisiológica son muy numerosos. A guisa de ejemplo cabe mencionar las hormonas tiroideas, la melanina, la dopamina, la epinefrina y la norepinefrina que provienen de la tirosina; la niacina, la serotonina y la melatonina que provienen del triptófano; la cisteína, la taurina y el glutatión que provienen de la metionina; la creatina y el óxido nítrico, que provienen de la arginina; etcétera.

De los tres destinos de los aminoácidos, la síntesis de proteínas del organismo y de derivados activos es exclusiva, es decir, no puede ocurrir más que a partir de aminoácidos. En cambio, el destino energético no es exclusivo, sino que lo comparten los aminoácidos con la glucosa y los ácidos grasos que, además, son cuantitativamente más importantes; si hay suficiente glucosa y energía o incluso exceso, el papel energético de los aminoácidos se vuelve muy secundario, aunque nunca deja de estar presente. De los dos destinos exclusivos de los aminoácidos, síntesis de proteínas y de metabolitos activos, el primero representa la mayor parte y la más variable. Sin olvidar los tres destinos, conviene concentrarse, por un momento, en la síntesis de proteínas del organismo (PO):

$$\text{PD} \xrightarrow{\text{digestión}} \text{aa} \xrightarrow{\text{absorción}} \text{aa plasma} \longrightarrow \text{PO}$$

Del análisis de este esquema se desprenden consecuencias prácticas importantes. Se antoja razonable preguntarse sobre la eficiencia de este proceso, al que se llamará *eficiencia de conversión proteínica* (ECP), es decir, ¿cuánto de la proteína ingerida en la dieta (PD) se convierte en proteínas del organismo (PO)? Así, ECP = (PO/PD) $\times$ 100. La ECP es lo que muchos llaman "calidad de la proteína", término sugestivo, pero impreciso, porque "calidad" puede referirse a gusto, propiedades "funcionales" u otros criterios; en cambio ECP señala claramente de qué se trata.

Ya Osborne y Mendel se percataron de que las diferentes proteínas de la dieta tienen diferente ECP, y la estudiaron con detalle. Estos dos investigadores examinaron la ECP de la proteína del huevo, de la leche de vaca, de varias carnes y del trigo (gluten), y encontraron que la ECP de esta última era mucho menor que la de las primeras. De ahí surgió la conclusión prematura de que las proteínas vegetales tienen una ECP baja y las animales una ECP alta, que indebidamente se ha tomado como regla práctica y ha confundido notablemente al público. Si Osborne y Mendel hubiesen examinado proteínas de hojas, de soya y otras leguminosas, de insectos y de colágeno y ninguna de otros orígenes, habrían llegado a la conclusión opuesta: que las proteínas vegetales (hojas, leguminosas) tienen una elevada ECP, y las animales (insectos, colágeno), una baja ECP. El mito sería el contrario al hoy prevaleciente, pues el error es llegar a una conclusión prematuramente sin haber examinado suficientes ejemplos. Lo cierto es que el origen vegetal o animal de una proteína no permite predecir con precisión su ECP.

La eficiencia de conversión de las proteínas de la dieta depende de factores *intrínsecos* (propios de la proteína en cuestión) y de factores *extrínsecos* que no dependen de

la proteína y que son circunstanciales. Los principales factores intrínsecos son la *composición* de la proteína, es decir, las cantidades que contienen de cada uno de los aminoácidos indispensables, la *biodisponibilidad* de los aminoácidos y la *competencia* metabólica que puede ocurrir entre ellos.

Cuanto más se parezcan las cantidades de aminoácidos indispensables de la proteína de la dieta a los requerimientos individuales de dichos aminoácidos, mayor será la ECP, y cuanto mayores sean las diferencias, menor será la EPC. Existe controversia en cuanto a los requerimientos de aminoácidos indispensables, pero con el fin de ilustrar este fenómeno se puede tomar como base el llamado *patrón provisional* FAO/OMS 1973 como expresión de dichos requerimientos. En la Tabla 64.6 se presenta este patrón y dos ejemplos hipotéticos de proteínas de la dieta.

Como se puede observar, la proteína X se parece mucho al patrón, ya que, sin coincidir exactamente, no difiere de forma importante de él. Al digerirse esta proteína y absorberse los aminoácidos, las proteínas del organismo se podrán sintetizar sin mayor dificultad y la ECP puede acercarse al 100%. La proteína Y, en cambio, muestra diferencias importantes con el patrón; con respecto al patrón esta proteína contiene más isoleucina y leucina, prácticamente la misma cantidad de lisina, aminoácidos azufrados, aminoácidos aromáticos y triptófano, pero menos treonina y valina. De estos dos últimos, la treonina está más baja (50% del valor del patrón) que la valina (80% del valor del patrón); en este caso la treonina es el *aminoácido limitante* de la ECP, ya que es el que se encuentra en menor proporción con respecto el patrón, y es el que limitará la cantidad sintetizada de proteínas del organismo.

Mientras que con 100 g de proteína X se pueden sintetizar casi 100 g de proteínas del organismo (cuya composición global es la del patrón), con 100 g de la proteína Y no se podrá sintetizar más que 50 g de proteína del organismo, ya que sólo aporta 2 g de treonina, y se necesitarían 4 g. Así, la eficiencia de conversión de la proteína Y es 50%, porque su aminoácido limitante, la treonina, se encuentra en un 50% con respecto al patrón. Lo señalado en este ejemplo es válido para cualquier proteína de la dieta.

Tabla 64.6 Patrón provisional FAO/OMS 1973 y composición de dos proteínas hipotéticas (mg de cada aminoácido/100 mg de proteína)

Aminoácido	Patrón	Proteína X	Proteína Y
Isoleucina	4.0	4.3	5.0
Leucina	7.0	6.9	8.0
Lisina	5.5	5.7	5.6
Aminoácidos azufrados	3.5	3.5	3.6
Aminoácidos aromáticos	6.0	6.1	5.8
Treonina	4.0	3.8	2.0
Triptófano	1.0	1.0	1.0
Valina	5.0	5.4	4.0

La biodisponibilidad de algunos aminoácidos puede no ser satisfactoria. Particularmente la lisina puede no estar disponible debido a la reacción de Maillard, en la que este aminoácido se une con glucosa y no puede ser absorbido. Por ello, no basta contar con el análisis habitual de aminoácidos, sino que es necesario verificar la disponibilidad de la lisina. Supóngase que en la proteína Y, que contiene 5.7 g de lisina por 100 g, sólo 1.0 g está disponible; en este caso, a pesar de las apariencias, la ECP sería de apenas 18 %, pues la lisina y ya no la treonina sería entonces el aminoácido limitante.

Algunos aminoácidos pueden competir entre sí en la absorción intestinal o en su utilización tisular. Esto puede ocurrir con los aminoácidos ramificados —valina, leucina e isoleucina—, de manera que si uno de ellos está en franco exceso con respecto a los otros dos, el que está en exceso puede desplazar a los otros volviéndolos limitantes, aunque no parecieran serlo por los datos del análisis.

Hasta aquí hemos analizado los factores intrínsecos de la ECP. De los factores extrínsecos destaca la composición *de la dieta* en la que se encuentra la proteína, la *cantidad* que se ingiere de la proteína y las características de *quién* la ingiere.

La composición de la dieta influye de muchas formas. Las deficiencias de la dieta reducen la ECP, particularmente la deficiencia de energía ya que, entonces, buena parte de los aminoácidos se emplea para fines energéticos que son prioritarios. Un exceso de fibras puede arrastrar la proteína o disminuir su exposición a las enzimas digestivas, con lo cual su digestibilidad y su ECP decrecen. Por otra parte, en condiciones reales no se ingiere una sola proteína sino varias, de manera que ya no tiene importancia la composición de una de ellas, sino la composición global de aminoácidos del conjunto de proteínas ingeridas en la dieta.

El concepto de ECP es relevante si la ingestión proteínica es igual o menor que el requerimiento. Si la ingestión es francamente mayor al requerimiento —lo que es frecuente—, una proteína con ECP mediana puede cubrir perfectamente el requerimiento, ya que una menor eficiencia se compensa con una mayor cantidad; en el ejemplo de la Tabla 64.7, la proteína Y sería tan suficiente como la proteína X si se ingiere el doble. Por otra parte, si una proteína con alta ECP se ingiere en exceso del requerimiento, su ECP decrece, ya que el organismo no retiene excesos proteínicos.

La ECP es crucial en organismos en crecimiento, pero no tanto en adultos que sólo tienen necesidades de "mantenimiento", para lo cual los requerimientos particulares de cada aminoácido son menos estrictos que lo que señala el patrón. Una proteína con elevada ECP para el niño o la embarazada tiene una elevada ECP para el adulto, pero proteínas con ECP mediana para el niño o embarazada pueden tener una alta ECP para el adulto. Por otra parte, la ECP aumenta cuando se mide en organismos previamente restringidos en su ingestión de proteína, ya que se encuentran en un estado "ahorrador".

Ya se señaló que el término metabolismo de nitrógeno (N) tiene razones prácticas y se corresponde con el hecho de que las mediciones que se hacen son más de nitrógeno que de proteína. Así, la ECP, que es igual a la síntesis de proteína del organismo × 100 entre la proteína de la dieta se puede expresar también como N retenido × 100 sobre N ingerido.

La ECP se puede subdividir en componentes como la digestibilidad (D) y el valor biológico (VB). *Digestibilidad* es el N absorbido × 100 sobre el N ingerido, y *valor biológico* es el N retenido × 100 sobre el N absorbido. Así ECP = D × VB, o lo que es igual:

$$\frac{\text{N ret}}{\text{N ing}} = \frac{\text{N abs}}{\text{N ing}} \times \frac{\text{N ret}}{\text{N abs}}$$

El N absorbido es igual al N ingerido menos el N fecal corregido por el N fecal basal que se observa en ausencia de ingestión. El N retenido es igual al N absorbido menos el N que se pierde en la orina, la piel (el sudor incluido) y otras vías menores (menstruación, eyaculación, etc.), debiéndose corregir el N urinario por el N urinario basal que se pierde aun en ausencia de ingestión.

Como ECP = D × VB, es claro que puede haber varias combinaciones. Una proteína con D = 90 y VB = 90 tendrá una ECP de 81% (90% × 90%). La ECP es menor si D o VB son menores; por ejemplo, D = 90% y VB = 40% dan ECP = 36%, D = 40% y VB = 90% también dan ECP = 36%, y D = 40% y VB = 40% darían una ECP de sólo 16%. Estos conceptos permiten distinguir si una ECP baja se debe a una menor digestibilidad o a un menor valor biológico.

En la práctica ninguna proteína tiene una ECP de 100%, puesto que los aminoácidos cumplen también un papel energético y como precursores de metabolitos. Para situar el fenómeno conviene establecer que la mayor ECP para el ser humano corresponde a la mezcla de proteínas de la leche humana consumida por el niño lactante. De las proteínas de empleo común le siguen la proteína del huevo, y más abajo, con eficiencias del orden de 70-90% de la ECP de la leche humana, algunas proteínas foliares, algunas carnes, incluido el pescado, la caseína de la leche y las proteínas de algunas leguminosas, sobre todo las de la soya si ha sido cuidadosamente cocida. Con valores medios, alrededor del 50% de ECP, figuran las proteínas del arroz, del trigo y del maíz y, con valores bajos, se encuentran las proteínas de insectos (~ 30%) y el colágeno (< 10%). Los aminoácidos limitantes difieren en cada caso; para las carnes y la caseína es el triptófano, para las leguminosas son los aminoácidos azufrados, para los cereales es generalmente la lisina y para los insectos y el colágeno es el triptófano. Es obvio que si a estas proteínas se agregan los aminoácidos limitantes respectivos, la ECP mejora; hace unos 20 ó 25 años se experimentó mucho este enfoque, pero tal adición tiene inconvenientes prácticos importantes y, como se verá, no suele ser necesaria.

La definición y el estudio de la ECP tienen una importancia teórica indudable, pero en condiciones normales no se ingieren proteínas aisladas, sino dietas que contienen varias, a veces numerosas, proteínas, por lo que la eficiencia de cada proteína de forma individual carece de importancia, y se debe entonces considerar la ECP de la mezcla de proteínas en la dieta.

Es claro que las diferentes proteínas tienen diferente aminoácido limitante, de manera que al mezclarse es muy probable que haya una compensación mutua y la mezcla no tenga grandes limitaciones.

Por tratarse de alimentos básicos se ha subrayado mucho el efecto complementario entre las proteínas de semillas de cereales y leguminosas. Las semillas de cereales son limitantes en lisina, pero no en aminoácidos azufrados, y lo contrario ocurre con las semillas de leguminosas. Como resultado, las mezclas de cereales y leguminosas tienen una ECP superior a la de los cereales y a la de las leguminosas, ya que se han complementado; bajo esta premisa se han propuesto cientos de fórmulas basadas en cereales y leguminosas como una forma económica de hacer disponibles proteínas de alta ECP para la población.

La complementación no solamente ocurre entre cereales y leguminosas, sino entre muchas otras proteínas, y el efecto es entonces mejor. En la práctica, la mayoría de las dietas tienen una ECP elevada, comparable con la de la leche vaca, la carne o el pescado, por lo que cabe concluir que, sin perder de vista los posibles casos aislados de patrones aberrantes, generalmente no hay dificultades en términos de ECP de la dieta. En otras palabras, salvo extremos, no hay razón para preocuparse, ni mucho menos para tomar sin mayor reflexión medidas intervencionistas, ya que la ECP de la dieta general suele ser buena, y más aun si se considera que la ingestión suele duplicar los requerimientos mínimos de proteínas.

Los requerimientos proteínicos han sido ampliamente estudiados en las últimas décadas. Lo que se requiere son los aminoácidos, y se han calculado requerimientos específicos de los aminoácidos "indispensables", pero como la síntesis de los dispensables requeriría amonio, como en la práctica se ingieren más que sintetizarse y como su ingestión es en forma de proteínas, resulta conveniente el concepto de requerimiento y recomendación de proteínas. Por razones obvias, las recomendaciones proteínicas deben referirse a una proteína teórica con ECP de 100% y hacer los ajustes necesarios de acuerdo con la ECP real de la dieta. El factor de ajuste es 100/ ECP de la dieta y así, por ejemplo, si la ECP de la dieta fuera 75%, el factor de ajuste sería 100/75 = 1.33, es decir que debe multiplicarse la recomendación por 1.33.

VITAMINAS

El descubrimiento de las vitaminas figura entre los episodios más apasionantes en la historia de la ciencia. Las sustancias que integran este grupo de importancia histórica fueron descubiertas entre 1913 y 1948 mediante estrategias de investigación parecidas; aunque químicamente muy diferentes, todas las vitaminas son sustancias orgáni-

cas que el organismo necesita en cantidades comparativamente pequeñas y que cumplen funciones catalíticas como coenzimas o bien controlando ciertos pasos metabólicos.

Se acepta la existencia de 13 vitaminas que, en conjunto, no suman más de 150 a 200 mg en la dieta diaria del adulto, es decir, apenas una por 5 mil a 10 mil partes; la vitamina B_{12}, por ejemplo, representa solamente una parte por 500 a 1000 millones de la dieta. Su presencia, por lo tanto, hubiera pasado desapercibida frente a cientos de sustancias mucho más abundantes en los alimentos, a no ser porque su ausencia produce cuadros clínicos graves y aparatosos que han preocupado al ser humano desde épocas remotas. Ya el *Neiching*, texto médico chino que data de hace 4700 años, se refiere al beriberi, y el papiro de Ebers describe, hace 3500 años, lo que parecen ser el escorbuto, el raquitismo y la ceguera nocturna. Fue el estudio de estos tres cuadros y de la pelagra y el beriberi lo que gradualmente condujo a descubrir las vitaminas.

Durante el siglo XVIII la deficiencia de niacina (pelagra) se volvió frecuente en el sur de Europa entre grupos que casi sólo comían maíz, en el cual esta vitamina no está biodisponible, amén de que ni el maíz ni ningún otro alimento puede sustituir a la dieta. Los estudios de Gaspar Casal (1739) sobre el "mal de la rosa" en España y los de Frapolli en Italia sobre la "pelle agra" mostraron la relación entre la enfermedad y el consumo de maíz; es de destacar el hecho de que en Mesoamérica, donde se domesticó este cereal, el maíz se consume como *nixtamal*, en el cual la niacina sí está biodisponible, gracias al cocimiento en medio alcalino.

La deficiencia de vitamina C, el escorbuto, cobró especial auge entre los marineros embarcados por períodos largos sin frutas ni verduras en su dieta. James Lind, médico naval escocés, realizó experimentos en 1735 que demostraron que las frutas y verduras prevenían el escorbuto y que publicó en 1753, aunque sus hallazgos, como los de Casal y Frapolli en relación con la pelagra, no se difundieron hasta el siglo XX.

El beriberi surgió como epidemia en el sureste de Asia a principios del siglo XIX como resultado de la entonces nueva costumbre de pulir el arroz, que elimina la tiamina presente en el pericarpio de este cereal. Al almirante japonés Takaki le llamó la atención que el beriberi ocurría entre los marineros, pero no en los oficiales, y en 1887 informó del efecto de los cereales integrales y las carnes para curar la enfermedad, pero su informe quedó archivado. Gracias a una serie de afortunadas coincidencias, pocos años más tarde Christian Eijkman logró establecer un modelo animal —el primero en la historia nutriológica— del beriberi en pollo que pudo curar con arroz integral; aunque su interpretación inicial de un "envenenamiento por arroz pulido" y de "la existencia de un contraveneno en la cascarilla del grano" fue erróneo, su ayudante Gerrit Grijns llegó en 1906 a la interpretación correcta de los experimentos, y el nuevo concepto de deficiencia quedó establecido.

En 1991 en Londres, el químico polaco Kasimir Funk aisló de la cáscara de arroz cristales impuros de una amina que curaba el beriberi, a la que llamó "vital amine" (amina vital). En 1912 elaboró sobre el concepto de deficiencia y aventuró que el escorbuto, la pelagra y el raquitismo y no sólo el beriberi eran enfermedades carenciales, por lo que anticipó que habría varias "vital amines", a las que bautizó como "vitamines". Se iniciaba la era de las vitaminas.

Ese mismo año en Noruega, Holst y Fröelich, queriendo repetir los estudios de Eijkmam sobre el beriberi, usaron por casualidad cuyos (cobayas) en vez de pollos; antes que beriberi se produjo escorbuto, pues el cuyo es uno de los pocos mamíferos no primates que depende de la dieta para obtener vitamina C. Sus estudios confirmaron que el escorbuto es un cuadro carencial, que el factor carente se encontraba en frutas y verduras frescas y que el calor lo destruye.

La experimentación con "dietas sintéticas" (conformadas por la mezcla de las sustancias nutritivas conocidas) se popularizó y se vio que eran incapaces de mantener vivos a los animales a menos que se les agregara leche. Elmer V. McCollum buscó en la leche el factor "protector" contra la geroftalmia. Lo encontró en 1913 en la grasa de la leche y la yema del huevo y lo denominó vitamina A de acuerdo con lo sugerido por Funk. Se bautizó así la primera vitamina, y se decidió asignar la letra B a la vitamina de la cáscara del arroz, y la letra C a la vitamina antiescorbútica de las frutas y verduras. El propio McCollum, varios años después, dio el nombre de vitamina D al factor antirraquítico, distinto de la vitamina A, que hay en el aceite de hígado de bacalao.

En 1914, Joseph Goldberger estudió la pelagra en el sur de Estados Unidos, y tuvo que volver a andar el camino avanzado por Casal y Frapolli, cuyos informes desconocía. Aunque no logró conclusiones definitivas, las investigaciones de Goldberger son un ejemplo de sensibilidad científica, ingenio y servicio a la humanidad.

En 1920, y en vista de que claramente no todas las vitaminas eran aminas, Drummond eliminó la letra e de "vitamines". En 1922, Evans y Bishop descubrieron la vitamina E, factor preventivo de la esterilidad en ratas alimentadas con dietas sintéticas, y en 1930 Henrik Dam llamó vitamina K (por *koagulation* en danés) al factor de la alfalfa que prevenía hemorragias experimentales en pollos alimentados con dietas sin lípidos.

Esta historia se repitió varias veces hasta 1948, cuando se descubrió la vitamina B_{12} como factor antianemia perniciosa (anemia megaloblástica poco común acompañada de degeneración progresiva de la médula espinal).

El período de 1913 a 1948 se caracterizó por la búsqueda febril de nuevas vitaminas de forma tan atropellada que la misma sustancia se redescubriría varias veces o bien ocurrían descubrimientos falsos; en algunos casos una misma vitamina se aisló, con diferencia de días, en laboratorios distintos y hasta en países distintos, como fue el caso del aislamiento de la vitamina C de forma independiente por Glen C. King y Albert Szent Gyorgy en 1930.

Los hallazgos previos a 1912 y los avances posteriores a 1948, cuantitativamente mayores, han permitido

aclarar estructuras y funciones y abrir un campo inquietante para el futuro. La era de las vitaminas ensanchó el campo nutriológico, aportó un remedio simple y práctico —la alimentación cotidiana— a padecimientos antiguos y graves y dio un material invaluable a la historia de la ciencia, aunque también ha estimulado una visión mágica que a veces lleva a emplear las vitaminas incorrectamente como panaceas y a abusar de ellas.

Las trece vitaminas aceptadas correspondieron con la prevención o curación de cuadros de deficiencia, espontáneos o experimentales, pero el número de sustancias es mayor que trece. Por ejemplo, la pelagra se previene con ácido nicotínico o con nicotinamida, el raquitismo con colecalciferol (calciol) o con ergocalciferol (ercalciol), la anemia perniciosa con tres o cuatro cobalaminas, etc. Las sustancias diferentes —aunque parecidas entre sí— que comparten la misma función o funciones metabólicas y, por lo tanto, curan o previenen un mismo cuadro clínico y se engloban como una sola vitamina se conocen como *vitámeros*. Algunas vitaminas tienen numerosos vitámeros, 8 en el caso de la E, tal vez 15 ó 20 en el caso de la K, y otras tienen un sólo vitámero, como la vitamina B_1 (tiamina), la B_2 (riboflavina) o el ácido pantoténico; los vitámeros tienen a veces la misma "potencia", pero en otros casos el grado de actividad es diferente. Como los vitámeros de una vitamina indispensable son intercambiables, se considera que son indispensables en la dieta "como grupo" y no individualmente.

Cuatro de las vitaminas (A, D, E, K) son lípidos y, por lo tanto, liposolubles; las nueve restantes son hidrosolubles en distinto grado; ocho de ellas en efecto son aminas o amidas, y una, la vitamina C, está constituida por 2 vitámeros glucídicos muy parecidos a la glucosa. La mayoría no pueden sintetizarse en el organismo, por lo que son indispensables en la dieta, pero la niacina y las vitaminas A y D son dispensables en la dieta, ya que pueden producirse a partir del triptófano, de carotenos y de colesterol, respectivamente.

Algunas sustancias como la colina, el inositol, la carnitina, los flavonoides y hasta la taurina, a las que doy el nombre de vitaminoides, fueron en algún momento propuestas como vitaminas y luego se les excluyó. Tienen funciones metabólicas y el organismo es capaz de sintetizarlas (son dispensables en la dieta).

NUTRIMENTOS INORGÁNICOS

Los nutrimentos inorgánicos (NI) participan en la nutrición de todas las especies, y algunos de ellos lo hacen desde el principio de la existencia de la biosfera; en muchos casos, sus funciones están relacionadas con procesos fisiológicos generales y fundamentales que se tratan en otros capítulos de este libro. Por ello, se presentarán aquí las características de los NI estrechamente relacionadas con la nutrición.

Los dos NI que funcionan como moléculas son el oxígeno y el agua, y son los dos nutrientes que el ser humano utiliza en mayor cantidad y de los que tiene mayor urgencia.

El oxígeno funciona como oxidante indirecto de los sustratos energéticos para liberar energía. Su deficiencia se manifiesta en segundos y es mortal en minutos. El adulto en reposo necesita alrededor de 400 litros de oxígeno por día, y mucho más si hace ejercicio intenso.

El agua representa alrededor del 60% de la masa del cuerpo humano, pero esta proporción es mayor en el embrión y el feto. Se obtiene como agua y como parte de los alimentos y de numerosos platillos. El adulto necesita alrededor de 2.5 litros por día, y mucho más en climas cálidos o si practica una actividad física intensa. Su deficiencia se percibe en horas y es mortal en pocos días. Además del agua intracelular, componente mayoritario de los tejidos, el agua intersticial es el medio nutricio para las células, y el agua intravascular constituye parte de la sangre de la que además se derivan las secreciones externas.

El resto de los NI funciona como iones, y se necesita en cantidades comparativamente pequeñas. La noción de que los iones inorgánicos tienen función nutricia comenzó a conformarse a finales del siglo XIX, cuando se descubrió que la sangre contiene hierro y que el cinc, el cobre y el hierro son necesarios para las plantas. En el caso de los iones inorgánicos basta detectar que tengan alguna función metabólica para considerarlos como indispensables en la dieta, ya que es obvio que no pueden ser producto de síntesis y que su única fuente es la dieta.

Probablemente, el conjunto de NI hoy aceptados como tales para el ser humano cambiará en el futuro, pues si bien la mayoría de ellos lo son sin duda, hay iones cuya naturaleza de nutrimentos no pasa por ahora de ser una sospecha. El análisis de plantas, animales, microorganismos y restos humanos muestra la presencia de más de 60 elementos, de los cuales 35 se encuentran con regularidad, lo cual, por supuesto, no prueba su participación en el metabolismo, ya que bien pueden ser simples contaminantes.

A continuación se resumen algunas características de los iones inorgánicos.

Calcio. Es el más abundante de los iones inorgánicos en el cuerpo humano, y el que se necesita en mayor cantidad. La mayor parte se encuentra en el esqueleto y los dientes; interviene también en la coagulación de la sangre, en la excitabilidad muscular, en la secreción de hormonas y en varios otros procesos vitales. Principales fuentes: leche y productos lácteos, peces que se comen con esqueleto, tortilla de nixtamal.

Fósforo (fosfatos). Intervienen con el calcio en huesos y dientes y, además, tienen funciones como parte de los nucleótidos, del ADN, del ARN, en uniones de alta energía y en las formas activas de varias coenzimas vitamínicas. Se requieren en cantidades semejantes al calcio, con el cual compiten en la absorción intestinal. Fuentes principales: semillas y carnes.

Sodio. Principal catión extracelular, interviene en la regulación del espacio extracelular y en el control osmótico y acidobásico. Participa también en el potencial de las membranas y en los fenómenos de transporte. Buena par-

te del gasto energético basal del organismo se debe a la bomba de sodio que lo expulsa del interior celular. El sodio es muy escaso en los alimentos naturales, pero abunda en los guisos y en los productos industrializados; la costumbre de agregarlo a la comida en la mesa misma está muy difundida. La deficiencia primaria es casi imposible, y el exceso es la regla.

Cloro. Principal anión extracelular, participa en el balance hidroelectrolítico y en la síntesis gástrica de ácido clorhídrico. Su fuente principal en la dieta es el cloruro de sodio, y no se describen su deficiencia ni su exceso.

Potasio. Principal catión intracelular, pero la fracción extracelular interviene en la transmisión nerviosa, en la contracción muscular, en la regulación de la presión arterial y en el transporte de glucosa a través de la membrana celular. El potasio abunda en la dieta y el riñón tiene un papel homeostático fundamental, manteniendo estables las concentraciones en la sangre que son críticas. No se describe la deficiencia primaria.

Hierro. Forma parte de los citocromos, necesarios para la respiración celular, y de la hemoglobina y la mioglobina que transportan oxígeno; interviene en la síntesis de ácidos nucleicos y en numerosos pasos de la regulación metabólica. El hierro es un oxidante muy potente y agresivo si se encuentra libre, por lo que el organismo lo mantiene quelado (unido a proteínas) y lo absorbe en cantidades limitadas (0 a 10% de lo ingerido). Este hecho, amén del efecto de los procesos hemorrágicos (incluida la menstruación), parasitosis gastrointestinales, infecciones y la presencia en muchos alimentos de inhibidores de la absorción de hierro (fitatos, fibras), favorece que su deficiencia sea la más frecuente en todo el mundo, sobre todo en niños y en mujeres, especialmente en las embarazadas.

Cinc. Cofactor de unas 200 enzimas, interviene en el crecimiento y el desarrollo, en la integridad de los epitelios, en la síntesis de ácidos nucleicos y algunas hormonas y en procesos de secreción. Como en el caso del hierro, su absorción es muy baja. Su deficiencia parece ser más frecuente de lo que antes se pensaba.

Flúor. Su función metabólica no es clara. Durante la formación de los dientes disminuye la solubilidad del esmalte y en su forma tópica favorece la remineralización dental. Existe en casi todos los alimentos. El exceso puede ser nocivo.

Manganeso. Grupo prostético de la arginasa, de la dismutasa de superóxido y de la carboxilasa del piruvato dependiente de biotina. Sus fuentes principales son el café, el té, los cereales y las nueces. Puede ser tóxico para el sistema nervioso.

Magnesio. Participa en más de 300 reacciones enzimáticas en el metabolismo de glúcidos, ácidos grasos, proteínas y ácidos nucleicos. Sus principales fuentes son las verduras (es parte de la clorofila), pero se encuentra en cantidades muy variables. Su deficiencia primaria es muy rara y el riñón es capaz de retenerlo.

Cobre. Grupo prostético de la citocromo oxidasa, dismutasa de superóxido, tirosinasa, factores V y VIII de la coagulación y muchas otras proteínas. Se le encuentra en nueces, mariscos y cereales integrales.

Yodo. Es parte de las hormonas tiroideas. Su contenido en el agua y los alimentos varía con el suelo del lugar. Los suelos montañosos y erosionados tienen menos yodo, ya que éste ha sido arrastrado a los océanos. Su deficiencia, el bocio y el cretinismo endémicos —este último menos común, pero muy grave— se observa en amplios sectores de la población en lugares donde el suelo es carente de yodo, y se ha combatido con éxito parcial mediante la sal yodada.

Selenio. Conocido primero como tóxico en el ganado, se acepta como nutrimento desde 1957. Forma parte del sistema antioxidante del organismo y de más 100 metaloproteínas, e interviene en el metabolismo de la vitamina E. Su concentración en los alimentos depende del suelo donde se producen.

Molibdeno. Es grupo prostético o cofactor de varias hidroxilasas y oxidasas. Presenta antagonismo con el tungsteno, los sulfatos y el cobre.

Cromo. Parece ser cofactor de la insulina, por lo menos en la rata. Se describe intoxicación por cromo inhalado en fábricas de amianto.

Se ha sospechado que el boro, el níquel, el cobalto, el azufre, el cadmio, el vanadio, el silicio y el arsénico puedan tener funciones en el ser humano, pero hasta ahora no se han comprobado fehacientemente.

LOS COMPUESTOS

El medio ofrece cantidades importantes de oxígeno libre y agua libre que el organismo puede tomar sin gran dificultad. El aire es una mezcla de gases en la que el oxígeno representa alrededor del 21% y, por lo tanto, está ampliamente disponible. La disponibilidad de agua es mucho menor, y está restringida en ciertos ecosistemas, pero en términos generales no es limitante para el ser humano, quien la obtiene como agua "dulce", como componente mayor o menor de los alimentos y en bebidas y platillos.

Con excepción del agua y del oxígeno, los demás nutrimentos no suelen encontrarse en forma libre en cantidades importantes, sino que se les encuentra formando compuestos más o menos complejos (compuesto es la unión química de dos o más moléculas). Más que entrar en una tediosa enumeración de los compuestos en que se halla cada uno de los nutrimentos, conviene señalar cuáles son los principales compuestos o grupos de compuestos presentes en la dieta humana.

Los más abundantes son los almidones, los triglicéridos o triacilgliceroles, las proteínas, la sacarosa y las "fibras". En proporciones mucho menores también figuran la lactosa (azúcar de la leche), la maltosa, los ácidos nucleicos, los fosfolípidos, sales inorgánicas y diversos ésteres. Cabe insistir en que los compuestos no son nutrientes, sino fuentes de ellos.

Los almidones son enormes polímeros de la glucosa, los triglicéridos (grasas o aceites que están ya en los ali-

mentos, pero también las "separadas" que pueden agregarse a los platillos) contienen tres ácidos grasos y un glicerol, las proteínas son largas cadenas de aminoácidos que a veces contienen algún monosacárido o algún ión inorgánico, la sacarosa es el azúcar "de mesa", formada por glucosa y fructosa, y las fibras son compuestos diversos, la mayoría polisacáridos no digeribles por enzimas digestivas.

Para que los nutrimentos puedan absorberse es necesario que se liberen de los compuestos. Esta disociación puede ser espontánea (ciertas sales inorgánicas como el NaCl o el KCl se disocian al estar en solución acuosa), pero en general se requiere la intervención de enzimas digestivas (véase el capítulo correspondiente).

Por su abundancia e influencia en la salud humana conviene discutir en mayor detalle los almidones, triglicéridos, proteínas y sacarosa, que se conocen como "componentes energéticos", ya que aportan la casi totalidad de la energía metabolizable de la dieta.

Según el conocimiento actual las proporciones de los componentes mencionados más favorables para la salud son las siguientes (expresadas en % de la energía y no en gramos):

- almidones, alrededor de 53%
- triglicéridos, alrededor de 25%
- proteínas, 12 a 15%
- sacarosa, 8 a 10%

De los ácidos grasos contenidos en los triglicéridos, conviene que no más del 7% sean saturados, que el 12 al 13% sean monoinsaturados y que el 6 al 7% sean poliinsaturados (por lo menos el 1% como ácidos grasos n-3). De las proteínas, es razonable que por lo menos 2/3 provengan de fuentes vegetales y no más de 1/3 de fuentes animales.

El ser humano tiene predilección especial por el sabor dulce, el sabor salado y el gusto de los triglicéridos, predilección que muy probablemente tenga un origen natural, ya que en la naturaleza escasean los alimentos ricos en azúcar, sodio y triglicéridos. La civilización ha hecho posible que en los últimos milenios se haya logrado una disponibilidad amplia de sal, de azúcar y de grasas y aceites, lo que a menudo resulta en un consumo excesivo.

Tanto en el ámbito individual como en el familiar y en el poblacional ocurre que al ser mayor o menor el ingreso económico se tienda a cambiar las proporciones señaladas como saludables. Conforme el ingreso crece aumenta la energía total ingerida y aumentan las proporciones de triglicéridos y sacarosa a costa de la proporción de almidones; la proporción de proteínas no cambia, aunque de ellas se incrementa la fracción que viene de fuentes animales. En sociedades opulentas, como las escandinavas o la norteamericana, los triglicéridos llegan a aportar el 45% o más de la energía, la sacarosa el 20% y los almidones menos del 25%; de los triglicéridos más del 20% son grasas y aceites agregados a los platillos o productos procesados, y la tendencia es que se trate de ácidos grasos saturados.

Si el ingreso económico se reduce, los cambios son los opuestos. Los triglicéridos y la sacarosa disminuyen y los almidones aumentan. En las sociedades más pobres (parte de la India y países de Africa o grupos marginados en Latinoamérica y otros lugares), los triglicéridos sólo aportan el 8% de la energía y se trata de los triglicéridos ya presentes en los alimentos. Las proteínas se mantienen en 12% (casi exclusivamente de origen vegetal) la sacarosa representa 5% y los almidones 75%.

Los cambios mencionados son lógicos y revelan básicamente que cuando no hay holgura económica se consumen preferentemente granos (ricos en almidón) y algo de verduras, pero pocos productos animales y aceites y grasas que son costosos. Al elevarse el ingreso se atienden gradualmente los gustos por productos de origen animal, por azúcar y por triglicéridos agregados (manteca, mantequilla, aceites).

Estos cambios que, como se ve, son radicales, se acompañan de cambios en la "densidad energética" de la dieta. Como los triglicéridos aportan el doble de energía por gramo que los glúcidos y las proteínas, una dieta rica en triglicéridos aporta más energía por gramo y una dieta pobre en ellos aporta menos energía por gramo. Ya se mencionó que el ser humano come buscando cubrir en primer lugar sus necesidades energéticas; es más fácil lograr este objetivo sin sobrepasarse cuando la dieta tiene baja densidad energética que cuando la dieta es más "densa" en energía, ya que en este último caso unos pocos gramos de más pueden representar un exceso energético importante. El problema de las dietas energéticamente diluidas es que a veces se requiere un gran volumen de ellas que, por ejemplo los niños pequeños, no siempre logran consumir.

A grandes rasgos, en los países muy pobres o muy ricos en los que la composición de la dieta se aleja de las proporciones saludables y la densidad energética se vuelve muy alta o muy baja, se observan problemas graves de nutrición. En los países muy pobres hay una gran prevalencia de desnutrición que siega vidas de niños pequeños, en tanto que en los países muy ricos hay una gran prevalencia de obesidad, hiperlipidemias y aterosclerosis, diabetes mellitus, hipertensión arterial y ciertas neoplasias, que causan mucha de la mortalidad de la población adulta.

La desnutrición no es producida directamente por la dieta diluida en energía y pobre en triglicéridos, pero sin duda esta dieta la favorece y la agrava. Tampoco las enfermedades crónicas mencionadas son producto directo de la dieta energéticamente densa y rica en triglicéridos, pero sin duda esta dieta favorece su aparición. Estas afirmaciones ponen en claro que los grandes problemas de salud pública de la actualidad —desnutrición que unida a infecciones afecta a los niños de la población pobre que es la mayoritaria del mundo y enfermedades crónicas degenerativas que afectan al adulto de los países ricos y de los grupos privilegiados en todas partes— tienen un fuerte componente alimentario ligado al ingreso que, en principio por lo menos, es modificable. Esta realidad ofrece numerosas posibilidades preventivas; el desafío es modificar la composición de las dietas viciadas que prevalecen en los países o grupos más ricos y en los más pobres.

La dieta saludable no es una entelequia; de hecho, las dietas tradicionales de poblaciones con civilización milenaria como son muchas de las latinoamericanas, de las asiáticas, de las africanas y de las europeas mediterráneas, se acercan a lo deseable. Las dietas que se apartan de lo deseable se deben a la miseria o a la abundancia reciente (dietas nórdicas). Lo grave es que, por razones propias de la caótica evolución del mundo, lo que está de moda son los patrones de consumo "occidentales" (léase noreuropeos o norteamericanos), que son adoptados en el resto del mundo en la medida de la urbanización y de cualquier mejoría en el ingreso.

Se da el nombre de *fibra dietética* (FD) a un conjunto muy amplio de compuestos presentes en los alimentos de origen vegetal, la mayoría de ellos polisacáridos, que no pueden ser digeridos por las enzimas del tracto gastrointestinal humano. Ya en el siglo XIX se había identificado en el análisis de alimentos un material resistente a ácidos y álcalis al que se llamó "fibra bruta" por su aspecto filamentoso que recordaba al de las fibras textiles; aunque la mayoría de las veces este material (formado por celulosa y lignina) no es realmente filamentoso, el término fibra se ha conservado hasta hoy.

Los expertos británicos Cummings y Englyst proponen una redefinición del concepto de FD y prefieren llamarle *non-starch polysaccharides* (polisacáridos no amiláceos, PNA). Los PNA excluyen a la lignina, los almidones resistentes a la digestión y otros compuestos, y metodológicamente representan un enfoque más apropiado y claro que el de las FD. En 1975, Dennis Burkitt y Hugh Trowell publicaron su célebre "hipótesis de la fibra", que proponía una asociación inversa entre la ingestión de fibra dietética —concepto mucho más amplio que el de fibra bruta— y la susceptibilidad de una población a padecer estreñimiento, hemorroides, diverticulosis o cáncer del colón, apendicitis, hernia hiatal, colelitiasis, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad coronaria. La hipótesis de Burkitt y Trowell no ha sido comprobada totalmente, aunque sí en muchos de sus aspectos, y en la actualidad queda muy claro que la fibra dietética, o más apropiadamente las fibras dietéticas (en plural), cumplen un papel muy importante en la fisiología del aparato digestivo, y que su ingestión insuficiente es un factor de riesgo de numerosas enfermedades crónicas de prevalencia creciente.

Si bien no hay acuerdo pleno en lo que toca a nomenclatura y aspectos analíticos, a grandes rasgos las FD suelen dividirse en *estructurales*, *no estructurales* y *polisacáridos de algas*. Las FD estructurales forman parte de la pared de la célula vegetal e incluyen ligninas, hemicelulosas, mananos, galactomananos, fructanos, celulosa y algunas pectinas. Las FD no estructurales son secreciones de la célula vegetal e incluyen las gomas, los mucílagos y las pectinas. Entre los polisacáridos de algas figuran al agar, la carragenina y los alginatos, sustancias ampliamente utilizadas en la industria de alimentos como agentes espesantes. Aunque la coincidencia dista de ser exacta, en general las FD estructurales son "insolubles", y las no estructurales son "solubles". Como se analizará después, algunas FD se fermentan en el ciego produciéndose ácidos grasos cortos, lo que equivale a que sean digeridas, pero como no participan en este proceso enzimas digestivas humanas, sigue siendo apropiado definirlas como "sustancias no digeribles por enzimas del tracto gastrointestinal".

Justamente por constituir un residuo casi totalmente indigerible, la mera presencia de FD en un alimento o dieta "diluye" los demás componentes y nutrimentos cuya concentración es menor que la que habría sin dicha presencia. Se ha observado también que las FD producen saciedad más temprana y duradera, que resulta en un menor consumo total de alimentos.

A continuación se resumen las propiedades y efectos de las distintas FD:

a) *Retención de agua*. En particular las hemicelulosas y ligninas adsorben agua, y esto se traduce en mayor volumen y suavidad de las heces, en un tránsito intestinal más rápido y en menor presión intraluminal. Por el contrario, la ingestión insuficiente de estos dos grupos de FD produce estreñimiento (heces escasas y duras), tránsito lento (que contribuye al estreñimiento y favorece un contacto más prolongado de sustancias indeseables —carcinógenos por ejemplo— con la pared del colon) y excesiva presión intraluminal, que a la larga favorece la formación de divertículos.
b) *Viscosidad*. Las gomas y las pectinas elevan la viscosidad del contenido del tubo digestivo, lo que retrasa el vaciamiento gástrico y reduce o hace más lenta la absorción intestinal de los nutrimentos, sobre todo de la glucosa y el colesterol, así como de las sales biliares. A su vez, esto reduce el índice glucémico y la colesterolemia, efectos muy deseables en pacientes diabéticos o dislipidémicos.
c) *Fermentación cecal*. Las FD solubles se fermentan hasta en un 100%, y la celulosa en un 50%, pero las demás fibras no se fermentan. La fermentación aumenta la población de la flora intestinal y, por lo tanto, el volumen de las heces. De los productos de la fermentación, el ácido acético (que pasa al torrente circulatorio) es un sustrato energético útil para el músculo, el ácido butírico es un factor de crecimiento para la mucosa intestinal, y el ácido propiónico favorece el buen manejo de las sales biliares y se ha sugerido que inhibe la síntesis de colesterol por el organismo. Por otra parte, la fermentación favorece el meteorismo.
d) *Intercambio catiónico*. Particularmente las ligninas son quelantes de sales biliares, tóxicos diversos, sustancias carcinogénicas y radicales libres, lo que explica su efecto positivo en relación con la hipercolesterolemia y la carcinogénesis. Las FD también pueden quelar aminoácidos e iones inorgánicos, por lo que, si la ingestión es marginal, se favorecería la deficiencia.

e) *Inhibición de enzimas*. Las FD inhiben la actividad de algunas enzimas pancreáticas (tripsina, amilasa, lipasa).

A veces las propiedades de las FD son tan específicas que deben referirse no sólo al tipo de compuesto (p. ej., pectinas), sino también a su origen (p. ej., pectina de *Psylium*).

Todos los alimentos de origen vegetal contienen FD, aunque, por supuesto, en diferentes concentraciones y con diferente proporción de solubles e insolubles. Las insolubles predominan en los granos (cereales, leguminosas y oleaginosas), particularmente en el pericarpio, y las solubles predominan en las frutas y verduras. En las tablas de composición de alimentos pueden consultarse los contenidos específicos.

Como no se trata de nutrimentos, no es posible hablar de requerimientos de FD, pero por la importancia que tiene establecer alguna base que norme la conducta alimentaria de la población, se ha recomendado la ingestión de 10 a 14g de FD por cada 1000 kcal ingeridas, y que las solubles representen el 40 ó 50% de esa cantidad.

En los albores del siglo XIX se generalizó la costumbre de "refinar" (es decir, de eliminar el pericarpio) del arroz y del trigo. Así, las poblaciones que basan su alimentación en esos cereales vieron desde entonces reducida drásticamente su ingestión de FD, particularmente de las insolubles. En la medida en que se reduzca la ingestión de frutas y verduras o éstas se consuman como jugos y no enteras, disminuirán también las FD solubles. En general, hoy en día tienen una ingestión insuficiente de FD las sociedades industrializadas y los estratos urbanos occidentalizados de los países no industriales y, en todas ellas, la prevalencia de los padecimientos listados en "la hipótesis de la fibra" es elevada. El estreñimiento, las hemorroides y la diverticulosis del colon pueden asociarse con la menor retención de agua y la menor fermentación cecal. A la obesidad contribuiría el menor efecto de saciedad y la mayor densidad energética de la dieta y a la colelitiasis e hipercolesterolemia contribuiría la absorción más rápida de glucosa, colesterol, ácidos grasos y sales biliares por menor viscosidad y menor arrastre. El cáncer de colon se vería favorecido por la diverticulosis y el contacto prolongado con sustancias carcinógenas debido al tránsito intestinal lento. El cuadro de diabetes mellitus tipo 2 se vería agravado por la absorción más rápida de glucosa.

El déficit de FD debe corregirse promoviendo el retorno a los cereales integrales y a frutas y verduras enteras, así como el mayor consumo de leguminosas. Estas medidas son practicables, económicas y conllevan otros beneficios para la salud además de mejorar la ingestión de FD.

LOS ALIMENTOS

Como toda especie heterótrofa, el ser humano se alimenta de otros organismos, sus partes o sus secreciones, en los que encuentra los compuestos orgánicos y muchos de los inorgánicos de cuya disociación obtiene los nutrimentos que necesita. Esos organismos, sus partes o sus secreciones son los *alimentos*. Con el objeto de evitar confusiones, en adelante solo se usará la palabra alimento en este contexto, y no en el sentido popular de guiso, producto procesado, toma (desayuno, comida, cena, etc.) o "cualquier cosa que alimente".

Todos los seres vivientes contienen por lo menos alguno —y a menudo muchos más que uno— de los nutrientes que el ser humano necesita. En principio, por lo tanto, cualquier organismo podría servir como alimento. Los expertos estiman que en nuestro planeta habitan entre 6 y 30 millones de especies, pero sólo cerca de 2 millones están catalogadas y clasificadas. Así, el universo potencial de alimentos es de por lo menos 2 millones de especies; no obstante, las especies comúnmente utilizadas en la alimentación no suman más de unas cuantas decenas o de unos cuantos cientos si se agregan las que se llegan a consumir en algunas regiones a lo ancho del mundo, así como alimentos arcaicos de los que se tiene noticia. Aunque no habría por qué esperar que se emplearan como alimento todas o una importante proporción de las especies ya clasificadas, la disparidad entre dos millones de ellas como potencial y apenas unos cientos como realidad es gigantesca y llama la atención. Por lo pronto queda claro que el mero hecho de contener nutrimentos, que lleva a pensar en un universo potencial tan amplio no basta para que una especie llegue a ser alimento humano.

Para entender esa disparidad es necesario considerar que no todas las especies son "comestibles" ni todas se prestan, por varias razones, al uso alimentario, amén de que en los distintos entornos ecológicos en que habita el ser humano prosperan diferentes especies, pero no la totalidad de ellas. Más aún, hay razones para suponer que la dieta actual del ser humano se concentra en el empleo de menos especies que la dieta previa al establecimiento de la agricultura.

El análisis de las características que comparten las especies que emplea en su alimentación el ser humano hoy en día indica que, para que una especie alcance el rango de alimento, debe reunir las siguientes cualidades:

- Tener una composición ventajosa
- Ser razonablemente inocua
- Ser accesible por su abundancia y prestarse por su naturaleza al uso alimentario
- Ser atractiva a los sentidos
- Haber sido seleccionada por alguna cultura para servir en la alimentación

Recuérdese como premisa fundamental que el universo potencial es enorme y que, al elegir sus alimentos, el ser humano ha tenido numerosas alternativas, es decir, mucho de donde escoger para obtener las mayores ventajas prácticas.

Es entonces natural que se elijan las especies que, comparativamente, tengan mayores concentraciones de nutrimentos biodisponibles, ya que ello reduce el esfuerzo que representa obtenerlas. La biodisponibilidad de los

nutrientes, es decir, las posibilidades de que sean liberados y absorbidos, es crucial, ya que de otra forma de nada serviría su presencia; por ejemplo, una especie rica en celulosa contiene mucha glucosa, pues la celulosa está formada por esta sustancia, pero como el tubo digestivo humano no secreta celulasas, toda o casi toda esa glucosa se excreta sin ser absorbida.

Además de nutrimentos, en cualquier organismo hay muchas otras sustancias, algunas de las cuales pueden ser perjudiciales. Es un hecho bien aceptado que la toxicidad de una sustancia depende de la dosis y de que entre al organismo en su forma "activa". Como es obvio que de un alimento se esperan beneficios y no daño, sólo se puede aceptar como tal al que ha probado ser *inocuo*. Así, sólo son "comestibles" las especies en las que las posibles sustancias perjudiciales se encuentran en una concentración tan pequeña que resulte imposible —o por lo menos muy improbable— que se alcance la dosis tóxica, o bien las especies sujetas obligadamente a algún tratamiento culinario que inactive o elimine el posible tóxico. Por ejemplo, la yuca puede contener cianuros, pero al cocerla éstos se evaporan; muchas leguminosas o el huevo de gallina contienen sustancias indeseables que también se inactivan durante la cocción. La inocuidad razonable que se exige a todo alimento debe verse en relación con las cantidades y formas de consumo *habituales en la práctica*.

Para jugar un papel relevante en la alimentación humana, una especie debe ser *accesible*, ya que si no lo es salen sobrando otras cualidades. La accesibilidad de un alimento depende de su abundancia que, por supuesto, a menudo difiere de una región a otra. Hoy en día, los tres principales alimentos de la humanidad son el arroz, el trigo y el maíz, cuya disponibilidad suma anualmente más de mil millones de toneladas métricas, de manera que una especie de la que apenas se contara con unas cuantas toneladas por año tendría que ser soslayada. En la vida moderna, la mayoría de la población no produce alimentos y tiene que adquirirlos, por lo que el precio y sobre todo el precio en relación con lo que aporta, se ha vuelto crucial, particularmente en vista de que la mayoría de los seres humanos no goza de holgura económica; el precio de un alimento es en general inversamente proporcional a su abundancia, y es obvio que una especie costosa tiene un porvenir más limitado como alimento. Con muy pocas excepciones, las especies que el ser humano emplea como alimentos son pluricelulares y susceptibles de producirse en gran escala en un espacio reducido; una especie unicelular que ni siquiera es visible y cuya recolección exija procedimientos complicados no se presta bien a servir como alimento, sobre todo en términos comparativos. Al surgir la agricultura, se inició un proceso implacable de selección en favor de las especies más domesticables y que ofrecieran un mayor rendimiento con menor esfuerzo; los alimentos de hoy son los que se seleccionaron en ese proceso.

En la conformación de su dieta, el ser humano concede gran importancia a las *propiedades sensoriales* de los alimentos (sabor, aroma, color, textura, temperatura) y elige los que le son más atractivos. Frente a tantas alternativas entre las cuales escoger, sería absurdo que prefiriera los alimentos desagradables, lo que convierte al atractivo sensorial en un elemento fundamental para que una especie sea considerada alimento. Puesto que en la actualidad muchos alimentos se procesan culinariamente, lo que importa son las cualidades sensoriales del alimento tal como se ingiere. El atractivo sensorial es en gran medida subjetivo, puesto que implica un juicio de valor sobre lo que los sentidos perciben, pero incluye también un componente orgánico independiente de lo psicológico. Todo indica que la evolución ha seleccionado los "gustos" que mejor orientan a cada especie a preferir los alimentos que le convienen. La sensibilidad a los sabores tiene en el ser humano una gran variabilidad genética que tal vez explique en parte los diferentes estilos culinarios que existen en el mundo, pero en todos los casos existe una clara preferencia por lo dulce, lo salado, lo ácido y por el gusto por los lípidos, rasgos que inclinan a obtener fuentes de glucosa, sodio, vitamina C y triglicéridos que hasta hace poco eran relativamente escasos; en contraste, hay cierto rechazo por lo amargo, sabor que muchas veces se asocia con compuestos potencialmente dañinos. Por supuesto, sobre estas bases fisiológicas se agregan gustos aprendidos en el ejercicio de hábitos y reglas sociales.

Se entiende como *cultura* la conducta particular de una colectividad. La cultura se conforma a través de la historia en función de las experiencias vividas por el grupo, pero también en función de símbolos, maneras de ver la vida y el mundo y caprichos; la cultura genera actitudes y valores colectivos y reglas de comportamiento social, unas restrictivas y otras en sentido positivo. Aunque un individuo puede desafiar estas reglas, la mayoría de las personas no lo hacen por temor a la condena social o porque están de acuerdo con ellas y les conceden valor como sustento de la convivencia del grupo y hasta como el rasgo que da a ese grupo una personalidad propia. Parte central de la cultura es la forma de comer, el número de comidas en el día, los horarios, los estilos culinarios, los alimentos que se prefieren, los símbolos religiosos, rituales o socioeconómicos que se asignan a cada alimento, etc. Alimentos que tienen un valor casi sagrado para una sociedad no son siquiera aceptados por otra sociedades. Así, normalmente cada cultura decide qué especies pueden considerarse alimento y cuáles no, y qué jerarquía y significado tendrán en la alimentación. Pese al carácter parcialmente caprichoso y circunstancial de esta selección cultural, lo cierto es que es contundente y determina lo que se considera "alimento".

Una vez discutidas las cualidades que deben tener los alimentos y que, como se ve, subrayan una vez más el carácter biopsicosocial de la alimentación y la nutrición, se puede proceder a integrar el concepto. Al respecto, defino *alimentos* como "los órganos, tejidos y secreciones de otros organismos que contengan concentraciones apreciables de uno o más nutrimentos biodisponibles, cuya ingestión sea inocua en condiciones normales, que por su naturaleza, disponibilidad y precio sean accesibles, que

sensorialmente sean atractivos y que la cultura haya seleccionado para tal función". La palabra "comestible" empleada párrafos atrás se refiere en conjunto a la inocuidad, facilidad de obtención, atractivo sensorial y aprobación cultural.

La mayor parte de los alimentos empleados actualmente por el ser humano provienen de la agricultura, la cual existe desde hace apenas unos diez mil años. Sin embargo, la especie humana tiene por lo menos uno a dos millones de años de antigüedad y sus antepasados, varias decenas de millones de años. Pese a la natural incertidumbre al remontarse a un pretérito tan remoto, existen bases para proponer cómo ha evolucionado la alimentación humana.

Brevemente, la alimentación de los antepasados del ser humano debió ser la misma que han tenido todos los primates durante los últimos treinta millones de años, es decir, un régimen *herbifrugívoro obligado* basado en tejidos vegetales frescos que son la fuente de vitamina C que no puede sintetizar, con la inclusión muy ocasional de huevos de aves y semillas secas. Hace seis o siete millones de años, estos antepasados del ser humano comenzaron a aventurarse en los llanos sin abandonar los bosques y a incluir en su dieta con más frecuencia raíces y restos de animales en pequeña cantidad.

Muy posiblemente, en el último millón de años el pescado pasó a ocupar un lugar de cierta importancia en la dieta, aunque muy secundario al lugar de los tejidos vegetales frescos. Hace unos cien mil años, los bosques se retrajeron y las sabanas que ofrecían abundantes semillas secas de gramíneas se extendieron; en esa época nuestra especie logró dominar el fuego y esto hizo posible emplear esas semillas que, crudas, son duras, de sabor desagradable e indigestas pero que, cocidas, se vuelven blandas, agradables y fácilmente digeribles. El creciente interés por las semillas llevó al ser humano a dominar el ciclo reproductivo de las gramíneas y a establecer la agricultura que implicó una profunda revolución alimentaria e hizo posible la civilización.

La dieta herbifrugívora (hojas, tallos, flores, frutos, raíces y semillas frescas) de nuestra progenie, vigente durante treinta millones de años, contiene todos los nutrimentos necesarios y en las proporciones adecuadas, pero es tan diluida que exige ingerir un gran volumen (15 a 20 kg de tejidos vegetales por día), lo que obligaba al consumo prácticamente continuo durante las horas de vigilia; las pequeñas adiciones de tejidos animales o huevo poco la modificaron. En cambio, al establecerse la agricultura las semillas ocuparon parte del lugar de los tejidos vegetales frescos como base de la dieta y, dado que la densidad energética y de nutrimentos de las semillas es mucho mayor, la ingestión de alimentos se volvió intermitente (2, 3 ó 4 tomas por día) en vez de continua. Por supuesto, los tejidos vegetales frescos (frutas y verduras en el lenguaje actual) siguieron presentes en la dieta, ya que en su conjunto son indispensables, por ser la única fuente de vitamina C y otros nutrientes. Además de los drásticos cambios referidos, en los últimos diez mil años se han agregado otros, como la inclusión frecuente de leche, huevo y tejidos animales (disponibles gracias a la ganadería que acompaña a la agricultura), de bebidas alcohólicas, de aceites y grasas separadas, de sal y de azúcar, entre otros, así como la eliminación de las fibras (refinación). Esos cambios y el desarrollo culinario han ampliado la palatabilidad de la dieta y por ello se han conservado y acentuado. Es obvio que, en lo general, la fisiología humana los ha tolerado, pero viéndolo más cuidadosamente esa tolerancia es relativa y muy discutible, a juzgar por el surgimiento de las "enfermedades de la civilización", que hoy ocupan un lugar destacado en el panorama epidemiológico y que son atribuibles en buena medida a los profundos cambios alimentarios ocurridos en los últimos diez milenios después de decenas de millones de años de adaptación metabólica a una alimentación distinta.

La ingestión de pocas tomas, cada vez más concentradas, representa una carga metabólica que unos toleran, pero otros no. La abrupta respuesta insulínica a estas cargas favorece la lipogénesis, la aterogénesis y la retención de sodio y puede gradualmente fatigar un páncreas que fuera genéticamente menos capaz. La alta densidad energética hace difícil controlar la ingestión con precisión, y las grasas no son buena señal para la saciedad, por lo que se facilita la obesidad. La eliminación de fibras retrasa la saciedad y favorece el consumo excesivo, hace más brusca la absorción de nutrimentos y trastorna el funcionamiento normal del tubo digestivo. Los gustos que ayudaron al ser humano a sobrevivir en un ambiente de relativa escasez durante millones de años se vuelven peligrosos ante un ambiente de abundancia como el logrado por la agricultura y por técnicas que lograron aislar sal, azúcar y grasas y hacerlos muy disponibles. El cambio de los últimos milenios modificó las proporciones de los nutrimentos y componentes de la dieta, alterando algunos equilibrios, aumentando el consumo de sustancias de difícil manejo metabólico y disminuyendo la ingestión de numerosos componentes de los tejidos vegetales frescos que hoy tal vez se han vuelto insuficientes.

En la Tabla 64.7 se presenta un panorama general de los principales alimentos que conforman la dieta actual del ser humano clasificados por su origen natural.

Escapa a los propósitos de este capítulo adentrarse en el muy amplio e interesante campo de las características químicas y culturales de los alimentos, por lo que se remite al lector a tratados sobre la materia.

Con pocas excepciones, la mayoría de los seres humanos basa su alimentación en las semillas maduras de ciertas gramíneas que, por su importante papel en el inicio de la agricultura y en el volumen de producción actual, reciben el nombre de cereales en recuerdo de *Ceres*, diosa griega de la agricultura. Los cereales más empleados en la alimentación son el arroz, el trigo, el maíz, la avena, el centeno, el sorgo, la cebada y el mijo, de los que los tres primeros son los más difundidos. En general, los cereales constituyen la principal fuente de energía, de proteína y de muchas de las vitaminas e iones inorgánicos en la dieta humana actual.

Tabla 64.7 Alimentos más comunes en la dieta humana actual agrupados por su origen natural

DE ORIGEN VEGETAL
- Tejidos frescos de:
  - – plantas superiores
  - – hongos
  - – algas
- Semillas maduras:
  - – de gramíneas
  - – de leguminosas
  - – de amarantáceas y quenopodiáceas
  - – otras

DE ORIGEN ANIMAL
- – Leche homóloga
- – Leches heterólogas
- – Huevos
- – Tejidos animales
  - – vertebrados
  - – invertebrados

De la amplia familia de las leguminosas (unas 18 000 especies), se usan como alimento humano alrededor de 30, pero sólo 6 tienen importancia mundial: el frijol común (*Phaseolus*), la lenteja, el garbanzo, el haba, la arveja (guisante) y la soya. Estas semillas tienen un efecto complementario con los cereales y son fuente importante de proteínas, fibras, hierro y varias vitaminas. Las grandes civilizaciones de la antigüedad surgieron en torno a la domesticación de algún cereal y alguna leguminosa (el arroz y la soya en el sur y oriente de Asia, el trigo y la lenteja o el garbanzo en el área mediterránea, el maíz y el frijol común en Mesoamérica, etc.)

Los tejidos vegetales frescos, que fueron el centro de la alimentación humana hasta antes del establecimiento de la agricultura, perdieron ese lugar predominante, pero siguen siendo parte importante de la dieta en la que (como grupo) son indispensables, por constituir la única fuente de vitamina C y ser fuentes apreciables de fibras solubles, ácido fólico, vitamina K y carotenos. Cuantitativamente, las algas y los hongos son secundarios, pero en algunas regiones del mundo tienen importancia.

Las semillas maduras de amarantáceas y quenopodiáceas tuvieron gran relevancia alimentaria en el continente americano hasta la época de la conquista y, aunque su consumo venía decayendo, hoy existe un interés renovado por ellas.

De los alimentos de origen animal destaca la leche homóloga (de la misma especie, casi siempre la de la propia madre). Como mamífero, el ser humano depende de la leche materna durante el período conocido como lactancia. En este período la leche constituye por sí misma toda la dieta de la cría, es un elemento central de su sistema inmunológico y tiene un papel fundamental en su desarrollo neurológico como estímulo sensorial y eje de la comunicación inicial con su madre; por lo anterior, durante la lactancia la leche materna es virtualmente indispensable. Transcurrido cierto tiempo —de 5 a 6 meses—, la leche materna deja de cumplir sus funciones de sustento único, defensa y estímulo y sobreviene el destete (suspensión de la lactancia) combinado o no con una fase de ablactación (sustitución gradual de la leche materna por la introducción de otros alimentos) que puede retrasar el destete a veces hasta después de los 12 meses.

Una vez destetado, ningún mamífero vuelve en forma natural a ingerir leche. En concordancia con ello, la producción de la enzima intestinal beta galactosidasa —necesaria para digerir la lactosa, disacárido que sólo existe en la leche— disminuye fisiológicamente y se produce una incapacidad relativa para tolerar la leche cuya magnitud se hereda genéticamente. Como verdadera excepción a la regla, hace unos 15 000 años algunos grupos humanos desarrollaron el pastoreo y dispusieron de leches heterólogas (de otras especies) que incorporaron en su dieta en la medida de su capacidad para digerir lactosa.

Aunque se usan varias leches heterólogas (de cabra, burra, yegua, etc.), la de la vaca es con mucho la más empleada. En contraste con el papel vital y el carácter virtualmente insustituible que tiene la leche homóloga durante la lactancia, después del destete las leches heterólogas no representan sino un alimento más entre decenas que pueden conformar la dieta y, como todo alimento, son sustituibles. El consumo de leches heterólogas después del destete es muy heterogéneo: desde frecuente y abundante en algunas poblaciones, hasta esporádico y mínimo o nulo en otras. Seguramente esta heterogeneidad obedece a la combinación de disponibilidad regional y grado de actividad de beta galactosidasa, rasgo hereditario que en términos generales se traduce en baja tolerancia a la leche en la población oriental, mayor en la caucásica e intermedia entre los africanos y amerindios. Para quienes, por su tolerancia y posibilidad de acceso acostumbran la leche, este alimento cuenta con elevado prestigio y aceptación que se suman a la comodidad de su empleo y a su importante aporte de calcio.

De los huevos, el de gallina es el más consumido, pero se utilizan también los de otras aves, reptiles, peces e invertebrados. El huevo de gallina es un alimento muy cómodo y apreciado que aporta proteínas, lípidos y varias vitaminas, pero del cual no debe abusarse por su alto contenido de colesterol.

Entre los tejidos de animales se consumen el músculo y las vísceras de varios mamíferos (notablemente reses y cerdos), aves, reptiles, batracios, peces, moluscos y crustáceos. Cuentan con gran prestigio social —por su alto costo se les identifica con la prosperidad económica— y aprecio; sus principales aportes son de hierro hemínico (parte del grupo hem de la hemoglobina y la mioglobina) y cinc de fácil absorción. El hígado es especialmente rico en hierro y en varias vitaminas, notablemente la A y la B_{12}.

La ingestión de insectos —entomofagia— es conducta que para la cultura occidental resulta exótica y se le supone costumbre de hambrientos o, a veces, "recurso para el futuro". En el contexto mundial e histórico, la entomofa-

gia poco tiene de raro y de novedoso; se trata de una práctica generalizada y muy antigua que la cultura occidental ha perdido. Mucho antes que los primates fueran herbifrugívoros obligados eran insectívoros, y ese rasgo persiste en muchos pueblos. Aunque los insectos puedan repugnar a algunos, existe una amplia tradición culinaria que los prepara con tal refinamiento que pueden calificarse como verdaderas joyas gastronómicas y, contra lo supuesto, se trata de alimentos costosos y escasos que se consumen por placer y no por necesidad. En el mundo se comen unas 500 especies de insectos, y en México hay zonas en que se utilizan cerca de 300 especies.

Cada alimento es diferente de los demás, pero puede compartir ciertas similitudes con otros (p. ej., en color, sabor, textura, valor cultural, nutrientes predominantes, etc.), de manera que se pueden formar grupos que facilitan considerablemente su manejo práctico.

En páginas anteriores quedó establecido que el ser humano se alimenta de órganos, tejidos y secreciones de diferentes especies vegetales y animales que ha elegido de una amplia gama de posibilidades de acuerdo con consideraciones sensoriales, culturales, de inocuidad y de conveniencia práctica (disponibilidad, precio, recursos culinarios, etc.). En función de este concepto conviene destacar algunas características de los alimentos que permiten ubicarlos y entenderlos mejor.

Es claro que los alimentos son entes *naturales* y que se trata de elementos de la biosfera que cumplen determinadas funciones primordiales que no son las de servir como alimento; así, las hojas son órganos respiratorios y fotosintéticos de las plantas, los músculos tienen funciones de contracción, y las semillas, las flores, los frutos y los huevos cumplen funciones de reproducción. En los casos de la leche y la miel de abeja, la función primordial es justamente servir como alimentos. Independientemente de cuál sea su función primordial, esos órganos y secreciones se vuelven alimentos si se les emplea con ese fin. En consecuencia, *los alimentos se definen por el uso*, el cual depende de las circunstancias; en otras palabras, la mayoría de los alimentos no lo son por esencia, sino por accidente, aun cuando el accidente llegue a convertirse en costumbre.

El carácter circunstancial de los alimentos se ilustra muy bien en dos hechos. Uno es la existencia de diferencias alimentarias —a veces abismales— entre distintas culturas; lo que para una cultura es alimento, para otra cultura puede no serlo, y lo que para unos es alimento básico y hasta "sagrado", para otros es meramente accesorio. Que hay mucho de accidente en el concepto de alimento queda también ilustrado en que un gran número de posibles alimentos no son empleados como tales; la gama de posibilidades es mucho más amplia que el arsenal alimentario actual de la humanidad.

Dado que se trata de entes naturales con funciones específicas generalmente no alimentarias, cada alimento tiene las características que se corresponden con su papel primario en la naturaleza, y no las características de su función accidental como alimento. No hay por lo tanto un modelo de composición para jerarquizarlos; en otras palabras, no es procedente calificar a los alimentos como "buenos" o "malos" según su composición, ya que simplemente son distintos.

Cada día varios de entre muchos alimentos se suman para constituir la dieta que es la unidad de la alimentación. Es esa suma propia de cada día y cada persona lo que define la dieta; no la define por sí mismo cada alimento en particular, ni mucho menos un solo alimento. Como la gama de la que se eligen es tan amplia, y como muchos alimentos se parecen mucho entre sí al grado que se pueden formar grupos, es claro *que ningún alimento es indispensable*; todos pueden ser sustituidos con mayor o menor facilidad. No es posible tampoco calificar los alimentos como "benéficos" o "perjudiciales" por sí mismos, ya que ello depende de la dieta a la que, en todo caso, corresponderían tales calificativos.

Ningún alimento es completo, ni es necesario ni conveniente que lo sea. Cada uno aporta ciertos componentes y carece de otros, pero las deficiencias se cancelan mutuamente con la combinación de distintos alimentos en la dieta. Si existiera un alimento completo la dieta podría reducirse a dicho alimento, perdiéndose entonces la diversidad que, por motivos psicoemocionales y de inocuidad, y por el peligro de hastío, no debe perderse.

Por otra parte, todo alimento nutre, es casi inevitable que lo haga, por lo que afirmaciones como "alimento no nutritivo" carecen de sentido.

Para terminar esta breve discusión sobre los alimentos, conviene analizar un término que se usa con exagerada frecuencia, pero con significados diversos que no se hacen explícitos: el término *valor nutritivo* (de un alimento); la mayoría de las veces se usa como sinónimo de composición química del alimento o de alguno de los aspectos de dicha composición que, si bien son importantes, también son muy limitados.

Por definición, todo alimento aporta nutrimentos y tiene un cierto valor para la nutrición. Sin embargo, también aporta satisfacciones de importancia psicoemocional y sociocultural, de manera que el "valor de los alimentos para la nutrición" es biopsicosocial como biopsicosocial es la nutrición entendida en su más amplio significado. Por lo anterior, he propuesto el siguiente esquema conceptual que puede ser útil en tanto el término no se defina con precisión.

El valor de un alimento para la nutrición —*valor nutritivo*— es la suma e integración simbólicas de tres componentes inseparables:

- Su *valor químico* (aporte de nutrientes)
- Su *valor sensorial*
- Su *valor sociocultural*

De ellos, sólo el primero es potencialmente cuantificable, ya que los otros dos son cualitativos y subjetivos. Es claro entonces que el valor nutritivo de un alimento no se puede expresar numéricamente y que depende no sólo del alimento mismo, sino de quién lo come y sus circunstancias emocionales y culturales.

El propio *valor químico* de un alimento, que en principio es cuantificable y pareciera ser algo propio del alimento, tiene en realidad dos componentes:

- un componente *intrínseco* (propio del alimento), que es su composición.
- un componente *extrínseco* (ajeno al alimento), que es la cantidad consumida de ese alimento.

La composición de un alimento puede medirse, aunque hasta ahora sin la precisión y la plenitud deseables (pues puede llegar a tener unos 100 nutrimentos diferentes), o puede estimarse a partir de tablas. La cantidad consumida del alimento también puede medirse, pero sólo *a posteriori* y en una persona y momento dados, ya que obviamente es una variable personal, temporal y circunstancial y carece de sentido por sí misma si no se considera la dieta en su totalidad. Un alimento puede no ingerirse siquiera o ingerirse en muy diferentes cantidades, y de ello y de su composición dependerá su aporte en cada circunstancia; así, la composición por sí sola puede resultar engañosa, como ocurre por ejemplo con las semillas de los cereales que contienen cantidades aparentemente modestas de hierro y proteínas, pero que se consumen en tal cantidad que se convierten en las fuentes principales de hierro y proteínas en la mayoría de las dietas humanas.

En resumen, todo alimento tiene cierto "valor nutritivo" que depende sólo en parte del alimento mismo; este valor tiene un componente químico, un componente sensorial y un componente sociocultural, y sólo se conoce *a posteriori* para cada persona, cada día y cada circunstancia, de tal suerte que no es correcto llamar valor nutritivo a la composición del alimento, ni mucho menos aspirar a establecerlo *a priori*.

GUISOS Y DERIVADOS INDUSTRIALES

La ingestión de alimentos aislados, así como la ingestión de alimentos en su estado natural, son hoy en día prácticas poco frecuentes o que representan una fracción menor de la ingestión cotidiana, ya que se limitan a algunas frutas o verduras consumidas como "colación" entre las comidas principales. Lo común, por lo contrario, es que se combinen dos o más alimentos (a veces decenas de ellos), se les someta a por lo menos un tratamiento culinario y se les agreguen condimentos (ingredientes empleados en cantidades pequeñas por razones de sabor, aroma, textura o color, independientemente de que aporten nutrimentos o no) para obtener así lo que se conoce como "platos", "platillos", "guisos" o "preparaciones". Algunos son simples (tortilla de nixtamal, pan blanco, arroz hervido, por ejemplo), pero otros, como la paella, los moles mexicanos o ciertos pasteles, son muy complejos, pues combinan numerosos alimentos y condimentos y se les somete a varios procesos a lo largo de horas o hasta días.

En el terreno de la preparación culinaria las posibilidades son casi infinitas si se consideran el número y la cantidad de alimentos que se puedan combinar, el número, tipo y cantidades de los condimentos que se pueden agregar en diferentes momentos y el tipo, número y duración de las posibles operaciones culinarias, así como el orden o secuencia de todo ello. Cocinar es un arte —alcanza a veces la jerarquía de las bellas artes—, un ejercicio creativo limitado sólo por la imaginación de quien lo ejerce, en el que el panorama está abierto y en el que, como en todas las artes, hay más por inventar que lo inventado hasta hoy, si bien se necesita experiencia, destreza técnica, recursos adecuados, materiales de suficiente calidad y, por supuesto, inspiración. El arte culinario permite nutrirse y cumplir así una meta biológica central, pero mucho más que eso, permite obsequiar los sentidos y lograr un sano contacto social. Como ocurre en otras artes, la sencillez no se contrapone con el valor, sino que bien pueden ir de la mano.

Sentir hambre y buscar denodadamente satisfacerla son rasgos biológicos innatos necesarios para sobrevivir, pero no menos innatas y necesarias son las preferencias sensoriales que orientan en la elección de los alimentos. Más allá de la supervivencia, el disfrute sensorial estimula de tal manera la esfera psíquica del ser humano que acaba por volverse deseo y propósito fundamentales.

El dominio del fuego hace ochenta ó cien mil años debió permitir a nuestra especie su uso sistemático para, entre otros fines, cocer sus alimentos y hacerlos así más atractivos, y para volver comestibles semillas que crudas no lo son por su dureza, mal sabor y difícil digestión. Nacía entonces una incipiente tecnología culinaria a la que se sumarían más tarde la alfarería y el uso de la piedra para cortar y moler.

Sin embargo, el gran "detonador" del desarrollo culinario debió ser la conquista de la agricultura y el consecuente surgimiento de la civilización hace unos diez mil años, ya que entonces el ser humano se vio expuesto a una abundancia inesperada que había que conservar para darle sentido y que estimulaba su inclinación a experimentar y crear. Gradualmente, la experimentación y la casualidad generaron avances tan cruciales como la *molienda* de granos para obtener harinas de dúctil aplicación, la *fermentación* de frutas, semillas y leche para obtener vinos, cerveza y quesos y leches ácidas, la *desecación* de carnes —y donde el clima lo propiciaba su *refrigeración* y *congelación*— que permitió conservarlas. La separación de la mantequilla de la leche y de la grasa de animales como el cerdo y la obtención de aceites al prensar ciertas semillas brindó al ser humano la posibilidad de satisfacer su apetito natural por los triglicéridos de los que hoy en día abusa con frecuencia.

Interminable y tal vez ocioso sería listar los avances de la tecnología culinaria. A menudo fueron avances de tipo local celosamente guardados en secreto y disfrutados sólo por los grupos dominantes, como fue el caso de la extracción de la sal de minas o del mar, la extracción de la sacarosa a partir de la caña de azúcar o de la remolacha, la fabricación de pan con levadura y la preservación de frutas mediante la adición de azúcar, etc.

Con el encuentro de 1492 dos mundos entraron en contacto y mutuamente se enriquecieron con productos y técnicas que antes desconocían. En ambos terrenos, el continente americano fue tan pródigo o más que el Viejo Mundo, y no se puede dejar de mencionar técnicas tan maravillosas como la obtención de nixtamal y la fermentación del cacao que da lugar al chocolate, entre otras.

La tecnología culinaria se ha venido diversificando a paso acelerado, y en los últimos siglos sus beneficios han traspasado fronteras y niveles socioeconómicos. Por necesidad, por conveniencia, por gusto o por ese afán explorador y de búsqueda que la caracteriza, la humanidad ha acumulado una amplia experiencia culinaria que, en cada caso, está fuertemente marcada por la cultura y el entorno físico donde se desarrolló. Los estilos culinarios, sus técnicas, procedimientos y combinaciones, los ritos que los rodean, los símbolos que emplean y los acentos sensoriales que utilizan son consecuencia de la historia, la geografía y la cultura particulares de cada región y momento y es por ello por lo que hay tantas personalidades culinarias en el mundo, aun dentro de un mismo país, que plasman el pasado y el presente, el temperamento y la manera que tiene cada pueblo de entender el mundo y la vida.

Durante los últimos doscientos años, parte de la tecnología culinaria se ha trasladado al nivel industrial para la producción en gran escala de derivados de alimentos, ingredientes y hasta de ciertos platillos. Sin tener la amplitud, diversidad y valor cultural de la tecnología en su ámbito culinario, la tecnología industrial ha generado una actividad creciente que en algunos países se ha vuelto preponderante, y hoy en día sería difícil concebir la vida en las grandes ciudades sin la industria de los alimentos.

Ya sea culinaria o industrial, la tecnología alimentaria tiene varias funciones: mejorar sensorialmente los alimentos, hacer comestibles los que al natural no lo son, conservarlos, hacerlos más seguros, facilitar su consumo y cumplir necesidades específicas de ciertos consumidores, incluyendo las caprichosas.

LA DIETA

Se conoce como dieta el conjunto de alimentos que, de forma aislada o como guisos o derivados industriales, se ingieren durante un día. Evidentemente, este conjunto difiere entre distintas personas y difiere también de un día a otro en un mismo individuo.

En la escala planteada en la Figura 64.1 la dieta ocupa el nivel de mayor complejidad entre los que son simples objetos físicos —nutrimentos, compuestos, alimentos, guisos, etc.— y constituye el enlace de tales objetos con fenómenos humanos muy complicados y de naturaleza biopsicosocial, como son la alimentación, la nutrición, la salud y la vida. Por este papel de enlace, considero que *la dieta es la unidad de la alimentación*.

Dieta deriva del griego *diaitia*, que significa modo de vida, hábito. Aunque en principio el término podría aplicarse a muchos aspectos de la vida cotidiana, normalmente se le restringe a su sentido alimentario. La connotación popular de dieta como régimen especial para enfermos es limitada e inexacta, ya que todo ser humano y no sólo los enfermos tiene su propia dieta.

De los numerosos calificativos que podrían añadirse a la palabra dieta interesa aquí el de *correcta*, es decir, la que reúna las mejores características de acuerdo con el conocimiento actual. Para ser correcta, la dieta debe satisfacer plenamente y de forma simultánea las necesidades biológicas, las necesidades psicoemocionales y las necesidades socioculturales del comensal.

Las necesidades biológicas del organismo en relación con la dieta son, por un lado, cubrir sus requerimientos y, por otro, evitar posibles efectos indeseables de lo que ingiere (excesos nutrimentales, presencia de sustancias tóxicas, naturales o adquiridas accidentalmente, gérmenes patógenos). Dado que el organismo necesita todos los nutrientes y cada uno de ellos en cantidades específicas, la dieta debe ser *completa*, *suficiente* y *equilibrada*; en otras palabras, debe contener todos los nutrimentos en cantidades tales que se cubran los requerimientos sin que se establezcan competencias perjudiciales entre ellos. Para que la dieta no tenga efectos indeseables —es decir, para que sea *inocua*—, es necesario que se haga una correcta selección de los alimentos (en buen estado, no contaminados), que se preparen de acuerdo con las técnicas apropiadas (p. ej., cocidos cuando contienen sustancias antifisiológicas termolábiles), que se manipulen higiénicamente y que se consuman con mesura.

Las necesidades psicoemocionales son mucho más complejas, más individuales y temporales y más difíciles de definir que las biológicas, de manera que no pueden expresarse con adjetivos de aplicación general. Se requeriría, en pocas palabras, la *coincidencia* o por lo menos la afinidad de la dieta con las características sensoriales y de simbolismo psicológico y los gustos y estados de ánimo particulares de cada comensal en cada momento. Sin embargo, existe una característica de la dieta que es requisito *sine qua non* para lograr la satisfacción piscoemocional, que es la diversidad y, por lo tanto, la dieta debe ser *variada*. Sin diversidad sobreviene el hastío —más o menos marcado en unos alimentos que en otros— que puede ocasionar una ingestión insuficiente aun cuando haya suficiente disponibilidad de la dieta. Además de insatisfacción sensorial y posible insuficiencia en la ingestión, una dieta monótona eleva el riesgo de acumulación de sustancias indeseables propias de los alimentos o por su contaminación.

Las necesidades socioculturales también son complejas y difíciles de expresar con un adjetivo. Cada cultura y cada grupo o familia dentro de una cultura tiene necesidades socioculturales que deben satisfacerse, porque son parte central de la salud integral aun cuando a menudo son intangibles y muchas veces caprichosas. Un requisito importante es que la comida sea un acto colectivo (familiar, gremial, comunal) y, por ello, la dieta debe poderse *compartir* con quienes rodean al comensal. También debe haber congruencia con las costumbres del grupo y con sus

símbolos sociales, así como con las creencias religiosas del comensal y sus recursos económicos.

Por último, y comprendiendo integralmente la satisfacción biopsicosocial, la dieta correcta debe ser *adecuada* al comensal y a sus circunstancias (edad, género, tamaño, estado fisiológico, actividad, lugar donde vive, estación del año, cultura, religión, recursos y estado de salud). En otras palabras, la dieta es individual y cada individuo es diferente, por lo que no cabe la generalización; hablar de la dieta para tal o cual situación o padecimiento es un disparate, ya que la dieta es para cierta persona, entre cuyas muchas características puede contarse esa situación o ese padecimiento.

Sucede que alimentos muy parecidos llegan a diferir mucho en precio, de manera que se puede comer igualmente bien (o mal) con costos muy diferentes. Dado que la enorme mayoría de los seres humanos tiene serias limitaciones económicas y muchos sufren "pobreza extrema", en general conviene que la dieta sea económica y con ello *accesible* para la mayoría de los comensales, sin menoscabo de que quien tenga la capacidad disfrute también de dietas de mayor costo.

En resumen, para ser correcta la dieta debe cumplir los siguientes requisitos o condiciones:

- De *integridad* (completa)
- De *cantidad* (suficiente)
- De *equilibrio* (equilibrada)
- De *seguridad* (inocua)
- De *atractivo psicoemocional* (agradable y variada)
- De *valor sociocultural* (compartible y concordante)
- De *accesibilidad* (económica)
- De *congruencia* con el comensal y sus circunstancias (adecuada)

Las condiciones o requisitos anteriores se basan en las "leyes de la alimentación" (que la dieta debe ser completa, suficiente, equilibrada, variada y adecuada) propuestas hacia 1930 por el notable nutriólogo argentino Pedro Escudero. Como puede apreciarse, he agregado que también debe ser inocua, coincidente con los gustos y emociones del comensal, accesible y compartible.

Si la dieta es correcta cuando cumple todas las condiciones señaladas, será incorrecta cuando no cumpla una o más de ellas, pues conducirá a la disnutrición y a la enfermedad y la muerte. Por contraposición con las condiciones deseables, es indeseable que la dieta sea incompleta, insuficiente, desequilibrada, dañina, desagradable, monótona, no compartible, discordante con la cultura, dispendiosa o inadecuada para el comensal y sus circunstancias.

Al integrarse la dieta importan los alimentos, platos y derivados industriales que se empleen, pero importa más *la forma en que se usen y combinen*. La dieta correcta es como un "rompecabezas" que se puede armar bien o mal con las mismas piezas; el secreto está en saber acomodarlas y así, con los mismos alimentos, se puede lograr una excelente dieta o una dieta defectuosa. Como se ve, la complejidad de la dieta sobre la que se ha insistido antes no radica solamente en lo numeroso de sus componentes, sino también en lo delicado que es saberlos combinar.

La calidad de la alimentación y la de la dieta están ligadas íntimamente. La alimentación correcta es imposible sin una dieta correcta, y una dieta incorrecta conduce irremediablemente a una alimentación incorrecta. Aunque hay trastornos nutricios causados por otros factores, la mayoría de las alteraciones de la nutrición tiene su origen en defectos de la dieta, y la corrección de tales defectos es la medida racional y eficaz para resolverlas.

Esta relación de causa y efecto entre la calidad de la dieta y la salud o patología nutricia, y el hecho de que la forma de integrar la dieta sea un factor tan crítico, refuerzan el concepto de que la dieta (y sólo ella) constituye la unidad de la alimentación. Soslayar este concepto suele llevar a errores de manejo, tales como pretender corregir trastornos de la nutrición sin modificar la dieta, concentrándose en medidas enfocadas en nutrimentos aislados, en alimentos o en platillos, "puerta falsa" que resulta transitoria o poco eficaz.

Varios de los requisitos de la dieta correcta no se aplican a los alimentos. Por ejemplo, no tienen que ser completos y sería inútil y hasta indeseable que lo fueran, ya que el papel de cada alimento es combinarse con otros de composición complementaria para, en conjunto, integrar una dieta completa; de existir un alimento completo —ninguno lo es—, éste podría constituir por sí solo la dieta, que entonces sería monótona en extremo y, por lo tanto, incorrecta, favoreciendo el hastío, la insuficiencia y la insatisfacción sensorial. Por las mismas razones, ningún alimento por sí mismo tiene que ser suficiente o equilibrado —ninguno lo es— cualidades que se esperan también de su combinación con otros alimentos.

El uso de grupos de alimentos

Para integrar su dieta, el comensal parte de un conjunto —que puede llegar a ser considerablemente amplio, complejo y variable— de alimentos, platos y derivados industriales disponibles, cuyas características nutrimentales desconoce y no tiene por qué conocer. Con el fin de facilitar al comensal la tarea cotidiana de integrar una dieta correcta, conviene simplificar y reducir la amplitud de ese conjunto agrupando los alimentos de acuerdo con algún criterio.

El criterio de agrupación depende del propósito que se persiga; los propósitos pueden ser muy diversos (culinarios, estéticos, dietológicos, dietoterapéuticos, antropológicos, sociológicos, económicos, industriales, etc.), y habrá tantos sistemas de agrupación como propósitos existan.

Una vez dado un propósito y en concordancia con él, se elige el criterio (uno sólo) de clasificación, y los distintos alimentos se ubican en grupos, quedando en cada grupo los que son similares. Si, por ejemplo, con fines estéticos se elige el criterio de color, los distintos alimentos pueden agruparse en los de color rojo, naranja, amarillo, verde, blanquecino, pardo, etc. En cualquier

agrupación es fundamental que no haya grupos "vacíos", y que el criterio sea de tal forma discriminante que un mismo alimento no pertenezca a más de un grupo.

A continuación se discuten las agrupaciones de alimentos que con fines de orientar a la población (guías alimentarias) pueden establecerse.

Las primeras agrupaciones didácticas aparecieron en Estados Unidos hace unos 40 años, y más tarde han surgido otras en muchos países. Dadas las grandes diferencias en el estilo de alimentarse (alimentos básicos, horarios, número de comidas por día, tendencias culinarias, gustos predominantes, etc.) y en los problemas de nutrición que hay entre países —y hasta entre regiones de un país—, las agrupaciones de alimentos pueden diferir de un país a otro. Asimismo, la agrupación elegida en un país puede cambiar al paso del tiempo por el surgimiento de conocimientos nuevos, cambios en las costumbres alimentarias o en los problemas de nutrición o bien para afinar la agrupación.

Agrupar alimentos por su composición exige laxitud, ya que si se tomaran en cuenta todos los nutrientes (que suman una centena), se tendrían que formar tal vez varias decenas de grupos, lo que no tendría sentido práctico; lo ideal es formar no más de 5 ó 6 grupos y, si es posible, menos, para que la población los recuerde fácilmente.

Cada grupo se forma con alimentos razonablemente semejantes en composición, de tal manera que, para fines prácticos, se les considera equivalentes y, por lo tanto, sustitutos unos de otros. Es obvio que los alimentos de grupos distintos difieren considerablemente entre sí, pues de lo contrario estarían en el mismo grupo, y es obvio también que no pueden sustituirse unos con otros.

Cuando una dieta contiene todos los grupos, se puede considerar completa, ya que no hay nada más que agregar; así, los alimentos de grupos distintos son complementarios. En resumen, la regla es que *dentro de un grupo los alimentos pueden sustituirse y no se complementan, en tanto que entre grupos los alimentos se complementan y no se sustituyen*. Como todo alimento es sustituible, ya que es parte de un grupo, es obvio que ningún alimento es indispensable desde el punto de vista biológico.

En consecuencia, cabe recomendar la inclusión en la dieta de *por lo menos un alimento de cada grupo* (lo que asegura que sea completa y probablemente equilibrada). Dado que cada grupo incluye numerosos alimentos, es posible —y, más aun, recomendable— no emplear siempre el mismo; usar diferentes alimentos de cada grupo en cada ocasión promueve la variedad. El lema "combinar y variar" refleja elocuentemente lo que se busca y, de hecho, es la regla práctica básica que debe seguirse para integrar una dieta cualitativamente correcta; como se ve, se trata de una regla admirablemente sencilla y fácil de recordar y de seguir. Si la dieta es cualitativamente correcta, los mecanismos fisiológicos que controlan la cantidad que se ingiere se encargan del aspecto cuantitativo y suelen hacerlo bien; para verificar si lo hacen basta vigilar la constancia del peso corporal en el adulto y un adecuado "crecimiento" en niños y en mujeres embarazadas. Nada se menciona aquí de la inocuidad, adecuación, buen gusto, congruencia cultural etc. que, si bien se requieren para la dieta correcta, deben asegurarse por otros medios.

Por el carácter internacional de este libro, no procede describir la agrupación de un país en particular. Es claro, sin embargo, que en general los cereales forman un grupo (casi siempre el básico), que las semillas de leguminosas forman otro, que las frutas y verduras (a pesar de parecer externamente tan diferentes) forman uno más, y que se puede integrar un cuarto grupo con los alimentos de origen animal. En algunos países se colocan las raíces feculentas (papa, yuca, camote) en el grupo de los cereales, y lo mismo puede ocurrir con el plátano o banana y el aguacate. También a veces se forma un grupo aparte con la leche y sus derivados, separándolo de las carnes y el huevo. En ciertos países, y exagerando un poco el detalle, podría haber grupos para los insectos, las algas y los hongos. A veces, las semillas de leguminosas se juntan con los alimentos de origen animal y es aceptable, o con los cereales (sería un "grupo de semillas"), pero esto último no es conveniente, pues cereales y leguminosas son complementarios (no sustitutos), como bien lo ha entendido el ser humano desde hace milenios (las grandes culturas se desarrollaron basando su dieta en esta combinación complementaria; maíz y frijol en Mesoamérica, arroz y soya en Asia, trigo y garbanzo o lenteja en el cercano oriente y Europa). En Estados Unidos y otros países se forma un grupo de grasas y azúcares que a mi juicio no procede, pues, aunque es cierto que se les emplea y ello no tiene *per se* nada de malo, se trata de ingredientes (no de alimentos en la connotación que empleamos) que pueden o no estar presentes y, si se hiciera un grupo con ellos, se estaría indicando que su presencia en una dieta completa es obligatoria, lo cual no es exacto.

Las agrupaciones mencionadas son de alimentos, pero se pueden incluir los derivados industriales respectivos que no estén muy modificados, así como preparaciones básicas como tortilla de nixtamal, pan, queso y embutidos. Los platillos complejos no caen fácilmente en un grupo, ya que en ellos se incluyen varios grupos.

ALIMENTACIÓN Y CICLO VITAL

El embarazo y la lactancia producen un aumento notable de los requerimientos que difiere de acuerdo con el momento (edad, edad gestacional, edad de lactancia); por su parte, la actividad física (trabajo "manual" y la mayoría de los deportes y juegos) aumenta las necesidades de energía, agua, algunos electrólitos y vitaminas y oxígeno. La insatisfacción de esas necesidades aumentadas produce estados de carencia y compromete la calidad del crecimiento, embarazo, lactancia y rendimiento laboral y deportivo en grado proporcional a la magnitud de las deficiencias; consecuentemente, los lactantes, niños, púberes, mujeres embarazadas, mujeres lactantes y los individuos que realizan una actividad física intensa son —junto con los enfermos y desvalidos— los grupos más lábiles a la desnutrición. La combinación de condiciones de susceptibili-

dad (p. ej., el embarazo en púberes y más aún si además realizan una actividad física intensa o padecen alguna enfermedad con efectos catabólicos) es particularmente grave.

Además de lo ya anotado, cabe considerar lo siguiente:

Embarazo. La gestación correcta exige salud plena y nutrición óptima. Preocupa que la madre gane poco o mucho peso (una ganancia de 10 a 12 kg es lo deseable en condiciones normales), o que inicie el embarazo desnutrida u obesa. La transferencia de reservas de hierro de la madre al hijo es crítica y con frecuencia insuficiente, por lo que la suplementación de hierro a la embarazada suele ser conveniente. La desnutrición de la madre es incompatible con el embarazo si es extrema y, si no lo es, limita el crecimiento y desarrollo del producto. Los excesos de algunas vitaminas pueden generar en el producto menor eficiencia para retenerlas, y el exceso de vitamina A es teratógeno. Por su menor tamaño corporal, la madre que fue desnutrida cuando niña suele dar a luz productos pequeños.

A raíz de los descubrimientos de Barker, hoy se sabe que durante el embarazo ocurre una secuencia muy delicada de "programaciones" metabólicas en el feto, las cuales lo harán más o menos susceptible a enfermedades metabólicas crónicas (obesidad, diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensión, etc.); estos procesos tienen un momento preciso y pueden ocurrir en unos cuantos días, de manera que el ambiente metabólico particular del momento en que ocurre la programación tiene una influencia decisiva. Seguramente este tópico se volverá un tema de intensa investigación.

Lactancia. La lactación es un proceso evolutivamente muy avanzado y complejo que hace posible la existencia de los mamíferos y que tiene tres funciones principales: nutrir a la cría, dotarla de defensas inmunológicas y proveerla de estímulos sensoriales y emocionales muy importantes para su desarrollo psíquico. La leche de cada especie tiene exactamente la composición requerida por la cría de esa especie; en esta etapa la leche constituye por sí sola la dieta, lo que es un hecho singular y transitorio, ya que la cría deberá ser destetada oportunamente y se alimentará entonces con una dieta formada por un número creciente de alimentos. El destete es forzoso, pues la leche sólo es suficiente durante un período limitado. En la actualidad hay numerosos patrones de lactancia y destete, pues la cultura de cada población le ha impuesto su sello particular (en algunos grupos se lacta más de un año y a veces más en forma parcial, mientras que en otros grupos se lacta sólo unos días o semanas, o no se lacta); se estima que la lactancia debe durar por lo menos 5 ó 6 meses y ser gradualmente sustituida (ablactación) por varios alimentos. Se dice que la lactancia al pecho materno es insustituible, y estrictamente lo es y debe promoverse a toda costa; sin embargo, no siempre es posible, pero hoy en día los niños que no la disfrutan pueden sobrevivir con lactancia artificial.

La lactación es un proceso nutrimental y fisiológicamente costoso; para sufragarlo, normalmente se utilizan las reservas acumuladas durante la gestación, y la alimentación se tiene que volver más abundante. Los dos principales motivos de preocupación con respecto a la lactancia son: a) que la moda de no lactar o lactar solamente 3 ó 4 semanas está en pleno auge en la población urbana de muchos países, y b) que la mujer lactante desnutrida produce menos leche (hipogalactia) y con menor contenido de triglicéridos (y por lo tanto de energía), lo que puede favorecer la subalimentación del bebé.

Infancia (primer año de vida). La microsomía (peso al nacer a término menor de 2500 g), que puede obedecer a desnutrición materna, se acompaña de mayor riesgo de muerte neonatal e implica de por sí iniciar la vida extrauterina en franca desventaja y ya con desnutrición. La hipogalactia puede acentuar la desnutrición del bebé o por lo menos evitar o limitar la recuperación. La duración, secuencia y momento de la ablactación, así como el tipo de alimentos administrados, son variables críticas; la ablactación precoz, tardía o muy rápida afecta a la nutrición y al crecimiento y desarrollo infantiles. Preocupa la introducción inoportuna de alimentos que no pueden todavía digerirse, de alimentos potencialmente alergénicos y el uso de alimentos de un solo grupo. El momento y la forma del destete son particularmente críticos para la nutrición infantil, ya que se trata de un cambio alimentario radical en un momento en que el niño crece velozmente y tiene necesidades comparativamente muy altas y difíciles de cubrir, y en el que la morbilidad de enfermedades infecciosas es elevada debido a mayor exposición y a que su sistema inmunológico no ha madurado del todo. Los adultos son quienes deciden el momento y la forma del destete, y con frecuencia lo hacen sin orientación y bajo el peso de las más variadas consejas, particularmente en grupos en que se conjugan pobreza, insalubridad y la costumbre de emplear soluciones diluidas de harinas para sustituir la leche materna (quizá porque tienen cierto parecido físico con ella) como único alimento; estas soluciones feculentas no son dañinas, pero por sí solas no constituyen una dieta completa y suficiente. El destete oportuno y correcto debe llevar a la incorporación del niño a la dieta familiar, ingerida en la mesa familiar, sin más precaución que evitar preparaciones muy condimentadas o difíciles de masticar y deglutir o elaboradas sin higiene. Los hábitos alimentarios comienzan a establecerse en esta etapa, y es crucial que se establezcan los que son más saludables.

Edad preescolar (1 a 5 años). Los primeros dos años de esta etapa son los que ofrecen los mayores riesgos de desnutrición; persiste el crecimiento acelerado, los requerimientos elevados, la alta morbilidad a infecciones y las costumbres alimentarias restrictivas. Si la desnutrición se inició al final de la infancia, avanza y se agrava en esta etapa, alcanzando su expresión clínica más florida y su mayor mortalidad. Desnutrición e infección se retroalimentan mutuamente y generan un círculo vicioso que conlleva un elevado riesgo de muerte; el desnutrido se infecta más fácilmente, y las infecciones aceleran la desnutrición (por la fiebre, la inapetencia, el mayor gasto fisiológico y, en su caso, la diarrea), y la complican con desequilibrios hidroelectrolíticos muy peligrosos.

Pasados el segundo y el tercer años de vida, los requerimientos se hacen comparativamente menores, las infecciones se vuelven menos frecuentes, menos graves y duran menos, el niño está ya bien instalado en la dieta familiar y el riesgo de desnutrición disminuye. Los niños desnutridos que sobreviven del segundo y tercer años de vida crecerán y se desarrollarán, pero ya con un retraso que será tanto mayor cuanto más grave y prolongada haya sido su desnutrición.

Edad escolar (6 a 10 ó 12 años). Ésta es una etapa de bajo riesgo de desnutrición, pero por lo contrario en ella puede iniciarse la larga fase subclínica del proceso que décadas más tarde llevará a obesidad y otras enfermedades crónicas por exceso.

Pubertad. Sin edad fija de inicio, pero generalmente más temprana en el sexo femenino, en la pubertad sobreviene una súbita aceleración del crecimiento y una tendencia a una mayor actividad física que elevan los requerimientos. La maduración reproductiva de la mujer cuando tal vez no ha terminado de crecer implica, como ya se anotó, un riesgo especial si es que se embaraza. La pubertad suele coincidir con el inicio de la *adolescencia*, que es un fenómeno psicosocial muy complejo. En esta etapa de profunda revisión se incluyen los hábitos, entre ellos los alimentarios, y por ello se requiere vigilarlos cuidadosamente, ya que es la oportunidad para reforzar y evitar que se pierdan los que son deseables y para erradicar los indeseables o prevenir que se adquieran.

Edad adulta. El adulto dirige la economía y la alimentación del hogar y suele reservarse la mejor parte; como por definición ya no crece y sus requerimientos son relativamente menores (exceptuando por supuesto la mujer embarazada y lactante, los enfermos y quienes realizan actividad física muy intensa), en esta edad el riesgo de desnutrición es muy bajo, pero el de desarrollar enfermedades crónicas relacionadas con excesos y desequilibrios alimentarios es muy alto.

Senectud. Esta etapa no se puede referir a una edad determinada, porque sigue un patrón individual que resulta del genotipo e historia ambiental de cada persona.

Cuando la ancianidad es obvia, hay serias limitaciones fisiológicas, psicológicas y sociales que elevan el riesgo de desnutrición. El anciano tiene dificultad para ingerir alimentos, para masticarlos, deglutirlos y digerirlos, así como para metabolizar los nutrimentos. Hay ancianos que viven abandonados y solos y en el mejor de los casos sin entusiasmo para alimentarse bien; los que se mantienen en el núcleo familiar dependen económica y físicamente de otros. La disminución de la vista, del oído y de su coordinación motora los aísla, y la alteración del gusto y el olfato puede deformar su dieta. Las enfermedades de la edad avanzada pueden afectar a la alimentación por la pérdida de movilidad y otras restricciones y hasta por necesidades terapéuticas.

EPÍLOGO

Desde la concepción hasta la muerte y de forma continua, la nutrición es el sustento de la vida y de la salud. Si se altera, se ven afectados procesos fisiológicos fundamentales, la salud se pierde y la vida se pone en peligro.

La patología de la nutrición se asocia con las principales causas de muerte en el mundo actual; por otra parte, la mayoría de las enfermedades de cierta gravedad o duración altera la nutrición, lo que confunde el diagnóstico, complica la prevención, el tratamiento y la rehabilitación y ensombrece el pronóstico. Dado que es posible mejorar la nutrición por medio de estrategias alimentarias comparativamente simples y económicas, tales estrategias deberán ocupar un lugar cada vez más importante en la medicina.

BIBLIOGRAFÍA

Bengoa JM, Torun B, Behar M, Scrimshaw N. *Guías de alimentación. Bases para su desarrollo en América Latina*. Caracas, UNU/Fundación, CAVENDES, 1988.

Bourges H. El significado de la dieta como unidad de la alimentación, En: Ramos Galván R. *Alimentación normal en niños y adolescentes: teoría y práctica*. México, El Manual Moderno, 1985; 484-535.

Bourges H. Los substratos energéticos, En: Gómez Pérez FJ, Rull JA (eds.). *Tratado de Diabetología*. México, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, 1996; 75-102.

Bowman BA, Russell RM. *Present Knowledge in Nutrition* 8ª ed. Washington DC, ILSI Press, 2001.

Casanueva E, Kaufer Horwitz M, Pérez Lizaur AB, Arroyo P. *Nutriología Medica* 2ª ed. México, Editorial Médica Panamericana, 2001.

Combs G. *The vitamins. Fundamental aspects in nutrition and health*. Academic Press, 1992.

FNB/IOM. *Dietary reference intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. Food and Nutrition Board (FNB), Institute of Medicine (IOM),Washington, 2002;465-608.

Ramos Galván R. *Alimentación normal en niños y adolescentes: teoría y práctica*. México, El Manual Moderno, 1985.

Shils ME, Olson JA, Shike M. Ross AC. *Modern nutrition in health and disease* 9ªed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1999.

Parte IX

Fisiología del sistema endocrino

CAPÍTULO 65
Introducción al sistema endocrino: concepto de hormona
CAPÍTULO 66
Mecanismos de acción hormonal
CAPÍTULO 67
Integración neuroendocrina
CAPÍTULO 68
Neurohipófisis
CAPÍTULO 69
Hormona de crecimiento
CAPÍTULO 70
Fisiología de la prolactina
CAPÍTULO 71
La glándula pineal
CAPÍTULO 72
La glándula tiroides
CAPÍTULO 73
Glándulas suprarrenales
CAPÍTULO 74
Páncreas endocrino
CAPÍTULO 75
Hormonas gastrointestinales
CAPÍTULO 76
Control del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio
CAPÍTULO 77
Fisiología del hueso
CAPÍTULO 78
Determinación y diferenciación sexual. Pubertad
CAPÍTULO 79
Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico
CAPÍTULO 80
Fisiología del la fecundación, embarazo y parto
CAPÍTULO 81
Fisiología del testículo
CAPÍTULO 82
Fisiología de la mama

Capítulo 65

Introducción al sistema endocrino: concepto de hormona

Jesús A. F. Tresguerres

- Naturaleza de las hormonas
- Síntesis y secreción hormonal
- Transporte de hormonas
- Metabolismo hormonal
- Regulación de la secreción hormonal
- Biorritmos
- Función de las hormonas
- Medidas hormonales
- Bibliografía

NATURALEZA DE LAS HORMONAS

Todos los tejidos especializados del organismo necesitan funcionar de forma integrada. Dicha integración es posible por la acción de dos grandes sistemas de control: el sistema nervioso, que establece una red de información electroquímica entre el cerebro y los tejidos, y el sistema endocrino, que utiliza mensajeros químicos, denominados hormonas. Así como las señales electroquímicas del sistema nervioso circulan por vías especiales, los nervios, que forman circuitos de conexión, las hormonas se vierten a la circulación sanguínea o al líquido intersticial a través de los cuales alcanzan sus órganos diana correspondientes, donde ejercerán sus acciones. De hecho, en función de la vía seguida por las hormonas para ejercer sus acciones podemos hablar de la existencia de sistemas autocrinos, paracrinos y endocrinos, según actúen sobre la propia célula que las produce, sobre células contiguas o en tejidos distantes.

Las hormonas ejercen sus funciones biológicas a concentraciones pequeñísimas (10^{-6} – 10^{-12} M), actuando como catalizadores de reacciones preexistentes. Algunas hormonas actúan sobre un tipo celular exclusivamente (tejido diana específico), mientras que otras lo hacen sobre distintos tipos celulares siempre que éstos dispongan de receptores específicos para dicha hormona (véase Capítulo 66). La respuesta celular dependerá, en cualquier caso, de su programación genética previa, por lo que la misma hormona podrá generar distintas respuestas en distintos tejidos.

El control de la secreción hormonal se realiza a través de sistemas cerrados mediante circuitos de retroalimentación (*feedback*). Cada circuito funciona encadenado a otro u otros, de manera que los cambios en uno de ellos determinan modificaciones en él o en los demás. Se trata de un sistema cibernético en el que cada hormona, en vez de funcionar independientemente, lo hace en relación de interdependencia con las demás. Además, cada vez es más patente la estrecha relación con el sistema nervioso, hasta el punto que las diferencias existentes entre los neurotransmisores nerviosos y las hormonas han dejado prácticamente de existir, si tenemos en cuenta las modernas definiciones de hormona. Según Guillemin, hormona sería «cualquier sustancia que liberada por una célula actuase sobre otra célula, tanto cercana como lejana, e independientemente de la singularidad o ubicuidad de su origen y sin tener en cuenta la vía empleada para su transporte, sea esta circulación sanguínea, flujo axoplásmico o espacio intersticial». Con todo esto y con el conocimiento de la existencia en las neuronas de un número elevado de péptidos con acción hormonal, van desapareciendo poco a poco las diferencias entre ambos sistemas de control, y se puede hablar cada vez con mayor propiedad de un gran sistema de control neuroendocrino (Fig. 65.1), con componentes autocrinos y paracrinos.

En función de sus características químicas, podemos distinguir tres tipos fundamentales de moléculas con acción hormonal. Las primeras en descubrirse, las aminas, son derivadas de aminoácidos, al igual que las hormonas tiroideas.

El segundo grupo está compuesto por proteínas y péptidos. En unos casos, una proteína progenitora única origina varias hormonas de tamaños y acciones diversas, y en otros, secuencias de aminoácidos comunes dan lugar a hormonas con acciones distintas, sugiriendo orígenes filogenéticos comunes. En cuanto a los péptidos con función hormonal, cada vez se van conociendo más, de distintos orígenes y tamaños. Desde tripéptidos hipotalámicos como TRH, hasta otros con 70 aminoácidos (aa) como el IGF de origen tisular.

El tercer grupo lo constituyen las hormonas esteroideas, que incluyen a las hormonas suprarrenales y sexuales y a los metabolitos activos de la vitamina «D». El precursor común de todas ellas es la molécula de colesterol, en la que modificaciones en la cadena lateral, la hidroxilación en distintos puntos y la aromatización de los anillos, les confieren actividades biológicas individuales.

Esta relación no pretende ser completa, ya que cada día se descubren moléculas nuevas con actividad hormonal, como por ejemplo las prostaglandinas, que están constituidas por ácidos grasos, o incluso el óxido nítrico (NO), que es un gas.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN HORMONAL

Aunque, como hemos mencionado anteriormente, el concepto de órgano endocrino como lugar único de formación de hormonas no es exacto, ya que existen numerosos tejidos capaces de sintetizarlas, las glándulas endocrinas disponen en mayor medida de la maquinaria para su biosíntesis, transformación y liberación. Como regla general, las hormonas procedentes de glándulas determinadas o de sistemas de células más o menos dispersos por el organismo se sintetizan y renuevan de manera continua, aunque existen excepciones, como las hormonas tiroideas y la vitamina D, que se almacenan. Además podemos distinguir dos tipos principales de biosíntesis.

Hormonas polipeptídicas y aminas

Las células responsables de la secreción de hormonas polipeptídicas tienen un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado, a cuyas cisternas pasan estas hormonas una vez que han sido sintetizadas en los ribosomas unidos a su membrana.

Inicialmente, el ARN mensajero específico de la hormona polipeptídica se une a un ribosoma libre, y esta unión determina el comienzo de la traducción en un codón inicial adenina-uracilo-guanina (AUG). La secuencia aminoacídica inicial de la proteína naciente, denominada péptido señal, se une a una ribonucleo-proteína citosólica, denominada partícula de reconocimiento de la señal (PRS), que se une a su vez a una proteína en la membrana

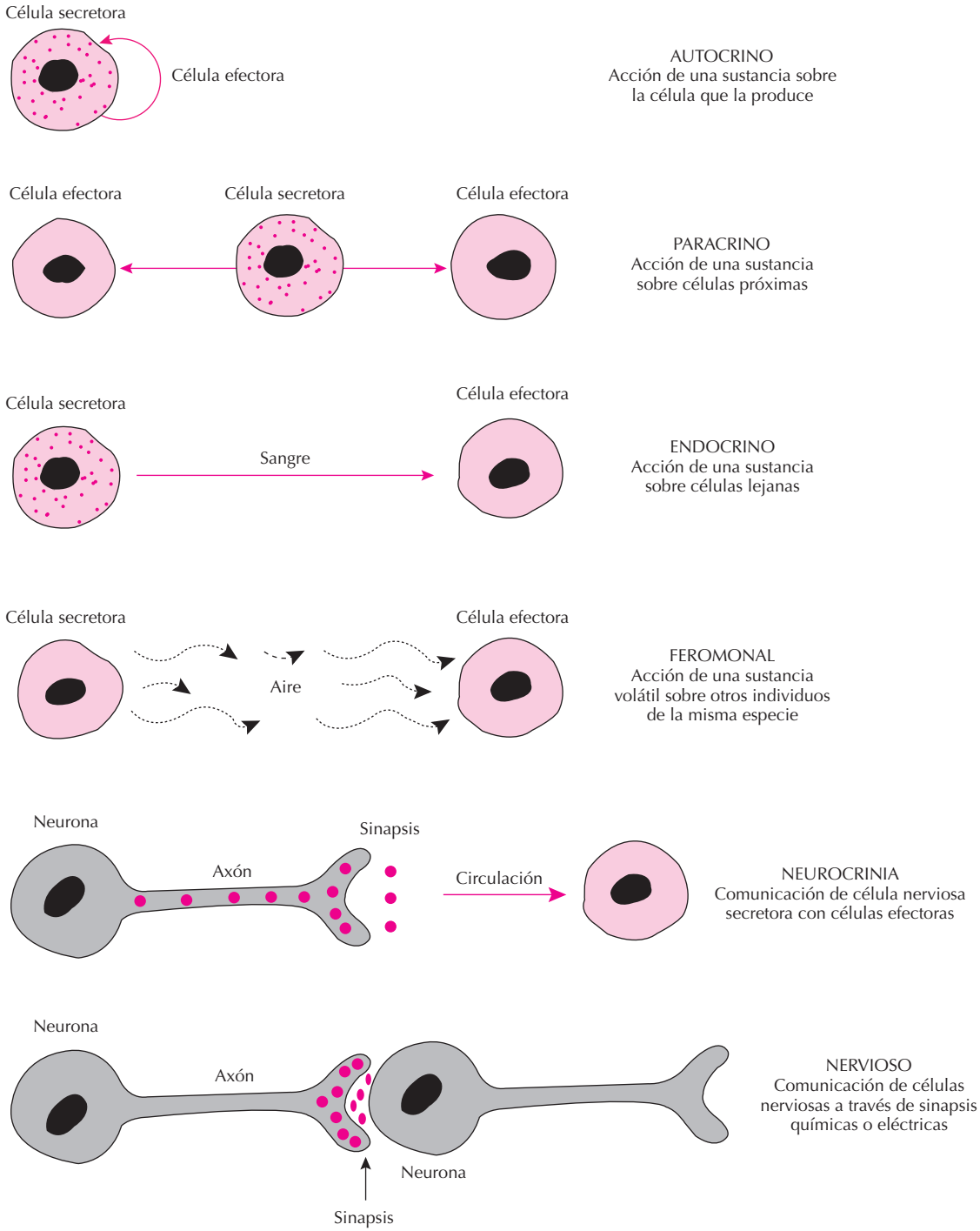


Figura 65.1. Esquemas de las relaciones entre las células secretoras de hormonas y las células efectoras en los distintos sistemas de regulación.

del retículo endoplásmico. La proteína naciente pasa por extrusión a través de la membrana reticular a la luz, con el péptido señal por delante, constituyendo la prehormona. Su semivida es muy corta, ya que éste se separa por la acción de una enzima de tipo tripsina, presente en el propio retículo endoplásmico.

En muchos casos, y antes de producirse la secreción, puede haber modificaciones de la hormona, como es la adición de azúcares en el caso de las glucoproteínas. Cuando, una vez separado el péptido señal, quedan todavía aminoácidos en exceso, la molécula se denomina prohormona, y necesita liberarse de la cadena peptídica

adicional para dar lugar a la hormona madura. En el caso de la insulina, la molécula de proinsulina es un péptido lineal, que permite el establecimiento de puentes disulfuro antes de liberar el péptido C de conexión y dar lugar a la molécula hormonal activa definitiva. En otros casos, la prehormona puede ser precursora de toda una serie de péptidos hormonales, en cuyo caso se denomina poliproteína, como en el caso de la proopiomelanocortina (POMC), que da lugar a β-endorfina, ACTH y MSH, entre otros.

Tras su síntesis y paso al interior de la luz del retículo endoplásmico, la hormona pasa al aparato de Golgi por medio de transporte vesicular y allí se empaqueta en gránulos o vesículas, a la vez que se producen las glucosilaciones finales y la transformación en hormonas maduras. De esta manera se produce su almacenamiento en la célula hasta su secreción.

En el caso de las células productoras de catecolaminas, su estructura es parecida a la de las que secretan hormonas peptídicas y tienen también gránulos secretores. Sin embargo, el proceso de síntesis y empaquetamiento de los gránulos es distinto. Las catecolaminas, dopamina, adrenalina y noradrenalina, se sintetizan a partir del aminoácido tirosina gracias a una serie de pasos enzimáticos en el citoplasma celular hasta que la dopamina formada se almacena y concentra en los gránulos secretores gracias a la existencia de un transporte especial en la membrana de los mismos.

Los gránulos secretores de hormonas peptídicas y catecolaminas contienen cantidades suficientes de hormonas como para cubrir las necesidades habituales de varias horas o días. Para ser vertidos a la sangre, la membrana que rodea al gránulo se fusiona con la membrana celular, y el contenido del gránulo pasa al espacio extracelular tras la correspondiente rotura de las membranas, en un proceso controlado por los niveles de Ca^{2+} intracelular que, a su vez, determinan variaciones en el potencial de membrana. El movimiento de los gránulos en el interior de las células endocrinas depende, a su vez, de la existencia de proteínas contráctiles, como actina y miosina.

Hormonas esteroideas

La síntesis depende de un precursor común, el colesterol, procedente del plasma o de la propia biosíntesis intracelular, que a través de pasos sucesivos en el citoplasma, el retículo endoplásmico liso y la mitocondria, va sufriendo modificaciones estructurales que incluyen hidroxilaciones, pérdidas de cadenas laterales y aromatización del anillo «A».

A diferencia de las hormonas polipeptídicas y catecolaminas, los esteroides no se almacenan en cantidades apreciables en el interior celular, salvo la vitamina «D», por lo que la secreción está muy directamente ligada a la síntesis, que a su vez depende de la existencia de enzimas capaces de regular la velocidad de la misma de forma altamente específica. El Ca^{2+} parece desempeñar también un papel importante en este proceso.

Teniendo en cuenta que los esteroides son capaces de atravesar libremente las membranas celulares, su secreción se produce por difusión a favor de un gradiente de concentración, determinado a su vez por el proceso de síntesis.

TRANSPORTE DE HORMONAS

Una vez que las hormonas son secretadas a la sangre, circulan por el plasma, bien como moléculas libres o unidas a proteínas transportadoras específicas. Generalmente, las hormonas peptídicas y proteicas, y las catecolaminas fácilmente solubles en agua circulan libres, aunque existen excepciones. Por el contrario, los esteroides y las hormonas tiroideas circulan unidas principalmente a globulinas específicas que se sintetizan en el hígado o a la albúmina. Estas sustancias transportadoras cumplen dos misiones fundamentales. Por un lado, permiten la solubilización en el plasma de sustancias lipoides, y por el otro, permiten la creación de una especie de reserva circulante de las correspondientes hormonas, ya que las hormonas unidas a una proteína transportadora no son biológicamente activas, pero tampoco son metabolizadas. Hay que tener en cuenta que solamente las hormonas que circulan de forma libre son capaces de ejercer sus acciones.

Además, hay que señalar que las hormonas circulantes son las resultantes del proceso secretor glandular o tisular, por un lado, y de sus posibles transformaciones metabólicas o de su eliminación, por el otro, por lo que no debe considerarse, sin más, que los niveles plasmáticos sean solamente el resultado de la secreción y distribución en el organismo.

METABOLISMO HORMONAL

La desaparición irreversible de una hormona del torrente circulatorio ocurre tras su captación por la célula diana o su degradación metabólica a nivel sanguíneo, hepático o renal, así como su eliminación por heces u orina. La degradación metabólica ocurre por medio de enzimas que determinan proteólisis, procesos de oxidación-reducción y/o introducción de grupos funcionales adicionales. El hígado es el lugar donde se va a llevar a cabo el metabolismo de prácticamente todas las hormonas. Allí se conjugan con el ácido glucurónico y el sulfúrico y los productos resultantes se eliminan por la bilis o la orina. Muchas hormonas peptídicas y parte de las hormonas esteroideas libres se filtran a nivel del glomérulo y se eliminan directamente por la orina, después de reabsorberse en parte por los túbulos y sufrir una degradación local.

Podemos pues establecer un esquema general del funcionamiento del sistema endocrino en la Figura 65.2.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN HORMONAL

La secreción de las distintas hormonas se encuentra regulada por varios mecanismos que aseguran en su conjunto un elevado nivel de control.

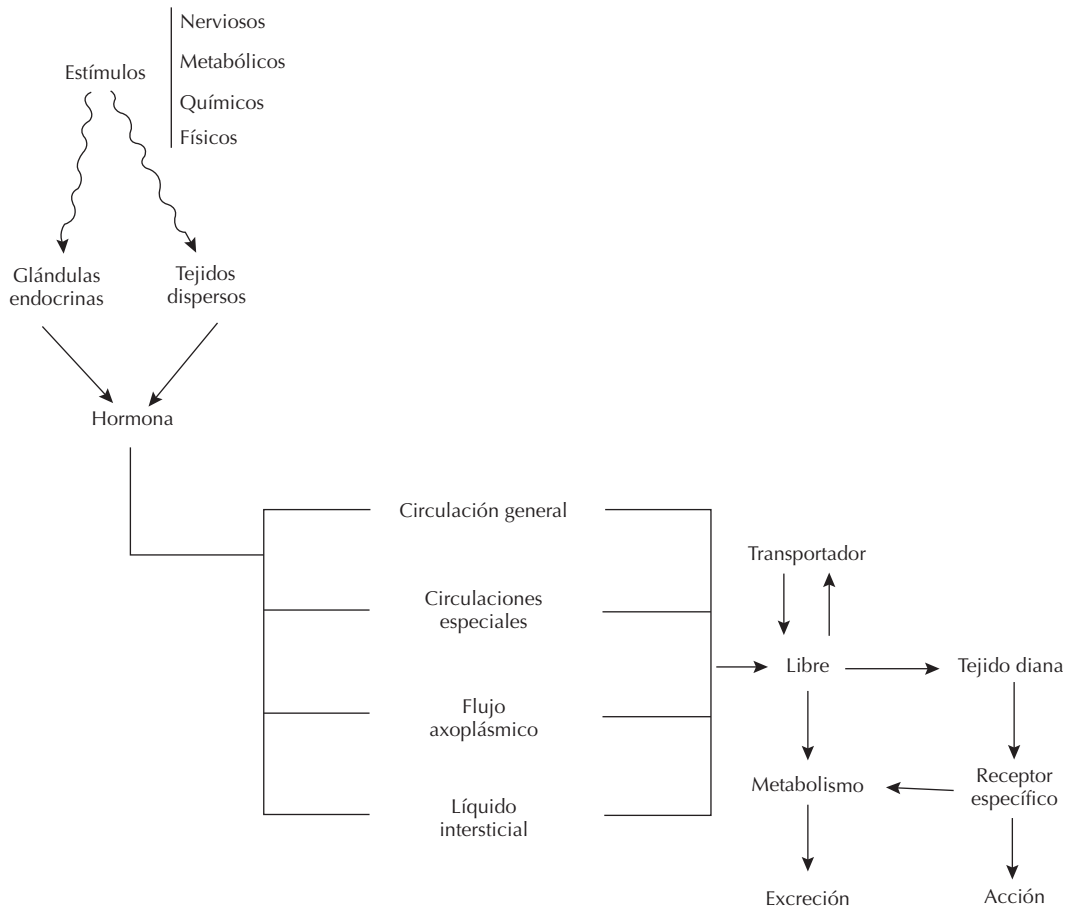


Figura 65.2. Mecanismo general de funcionamiento del sistema endocrino.

Existe, por un lado, un control nervioso, ya que ambos sistemas están en íntima relación, de forma que en respuesta a estímulos externos o propios del organismo se puede incrementar o disminuir la producción y liberación de hormonas. Tanto los estímulos sensoriales como los vegetativos son capaces de modular la secreción de hormonas por mecanismos nerviosos.

Sin embargo, los sistemas más comunes en el control de la secreción hormonal son los mecanismos de retroalimentación, o *feedback*, que son mecanismos cibernéticos universales, mediante los cuales la variable controlada influye sobre su propio control. Es decir, si una sustancia hormonal «X», estimula a la hormona «Y», ésta a su vez será capaz de regular la producción de «X». La retroalimentación puede ser positiva o negativa. En el primer caso (A), el exceso de «Y» estimulará la secreción de «X» (*feedback* positivo), con lo cual se obtiene un efecto de amplificación. En el segundo caso (B), que es el más común en la naturaleza, los niveles elevados de «Y» frenarán la producción de «X» y a la inversa, la disminución de los valores de «Y» estimulará a «X», para que ésta fuerce la producción de más «Y» (*feedback* negativo) (Fig. 65.3).

En estos sistemas de retroalimentación puede ocurrir que ambas variables «X» y «Y» sean hormonas o que una de ellas sea un metabolito o mineral, por ejemplo, el calcio. En este caso, los niveles elevados de calcio en sangre determinarán la secreción de calcitonina por el tiroides (retroalimentación positiva), que conseguirá disminuir los niveles calcémicos. En el momento en que el calcio alcanza por acción de la calcitonina unos niveles suficientemente bajos, se interrumpe la secreción de calcitonina, e incluso se ponen en acción sistemas reguladores con acciones opuestas, como la PTH, o la vitamina D (véanse Capítulos 76 y 77).

Este sistema de retroalimentación puede ser más complicado si en vez de intervenir sólo dos variables intervienen más, como es el caso de los ejes que se establecen entre el hipotálamo, la hipófisis y el testículo. En este eje, la hormona hipotalámica LHRH controla a las hormonas hipofisarias (LH y FSH) que, a su vez, estimulan y son moduladas por la testosterona y la inhibina testiculares, estableciéndose circuitos de regulación en cascada en los que se pueden diferenciar distintos tipos de sistemas de retroalimentación (Fig. 65.4).

Podemos distinguir, entonces, un circuito de «feed-back» largo entre el testículo y la hipófisis (A), o entre el testículo y el hipotálamo, ambos a través de la testosterona (A′), un circuito de «feed-back» corto entre la hipófisis

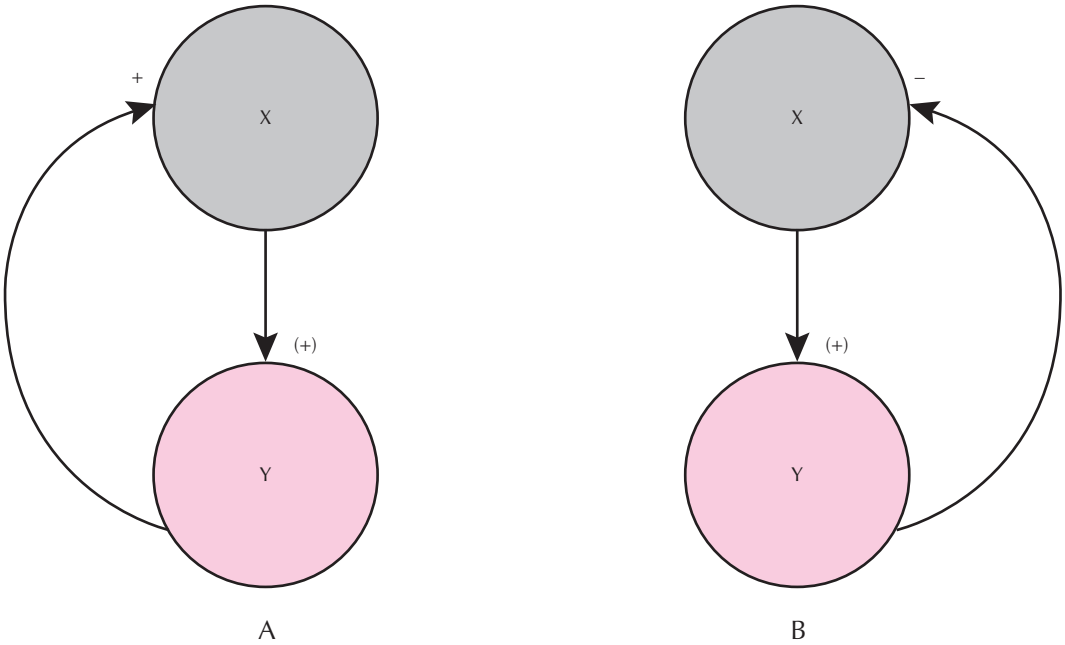


Figura 65.3. Regulación hormonal por mecanismos de retroalimentación (*feedback*). A = *feedback* positivo. B = *feedback* negativo.

y el hipotálamo a través de la LH (B) y un circuito ultracorto, entre la LHRH secretada por el hipotálamo y la propia producción de ésta (C), probablemente mediada por la modificación de los neuro-transmisores que, a su vez, regulan dicha hormona hipotalámica.

Además de estos sistemas de regulación, las hormonas se encuentran sometidas a unos patrones secretores rítmicos, relacionados en muchas ocasiones con los dos ciclos de luz-oscuridad, sueño-vigilia, o con las distintas estaciones del año.

BIORRITMOS

La liberación rítmica de hormonas es un rasgo común a casi todos los sistemas endocrinos. Estos ritmos pueden variar de minutos a horas (secreción pulsátil de GH y prolactina), días (variabilidad circadiana en la secreción de cortisol), semanas (ciclo menstrual con variaciones en los niveles de estradiol y progesterona) y hasta períodos más prolongados (variación estacional en la producción de tiroxina). Los patrones de secreción pueden ser incluso distintos en etapas diferentes de la vida.

La ritmicidad hormonal está causada por un gran número de factores. Algunos obedecen a estímulos neurógenos, como los cambios que se observan en la prolactina o la GH, relacionadas con el sueño, o por el reflejo de succión, pero otros, como la variabilidad circadiana de la producción de glucocorticoides, son controlados por factores ambientales que actúan a través de mecanismos poco claros. El ciclo menstrual es consecuencia de una compleja interacción entre sistemas de retroalimentación positivos y negativos.

Los ritmos endocrinos más sorprendentes son los que intervienen en la secreción pulsátil de hormonas hipofisarias, que da lugar a la consiguiente liberación pulsátil de hormonas por las glándulas endocrinas periféricas, sobre todo si tenemos en cuenta que tales oscilaciones son fundamentales para que los sistemas de retroalimentación funcionen. En efecto, la administración de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), mediante infusión continua en vez de pulsátil, hace que la secreción de LH se inhiba en lugar de potenciarse. Además, la frecuencia de los estímulos pulsátiles pueden alterar las proporciones de las gonadotropinas liberadas por la hipófisis. Todavía no se conocen bien los mecanismos de control de estos ritmos, ni su significado fisiológico.

FUNCIÓN DE LAS HORMONAS

La función hormonal se desarrolla en cuatro ámbitos generales: reproducción; crecimiento y desarrollo; mantenimiento del medio interno; y producción, utilización y almacenamiento de energía.

Crecimiento y desarrollo

El control endocrino es fundamental para el crecimiento y desarrollo del individuo y entraña la interacción de hormonas de todas clases, como las hormonas peptídicas, esteroideas y tiroideas. Las interacciones hormonales que intervienen en la regulación y control del crecimiento son múltiples. Es probable que muchas hormonas influyan

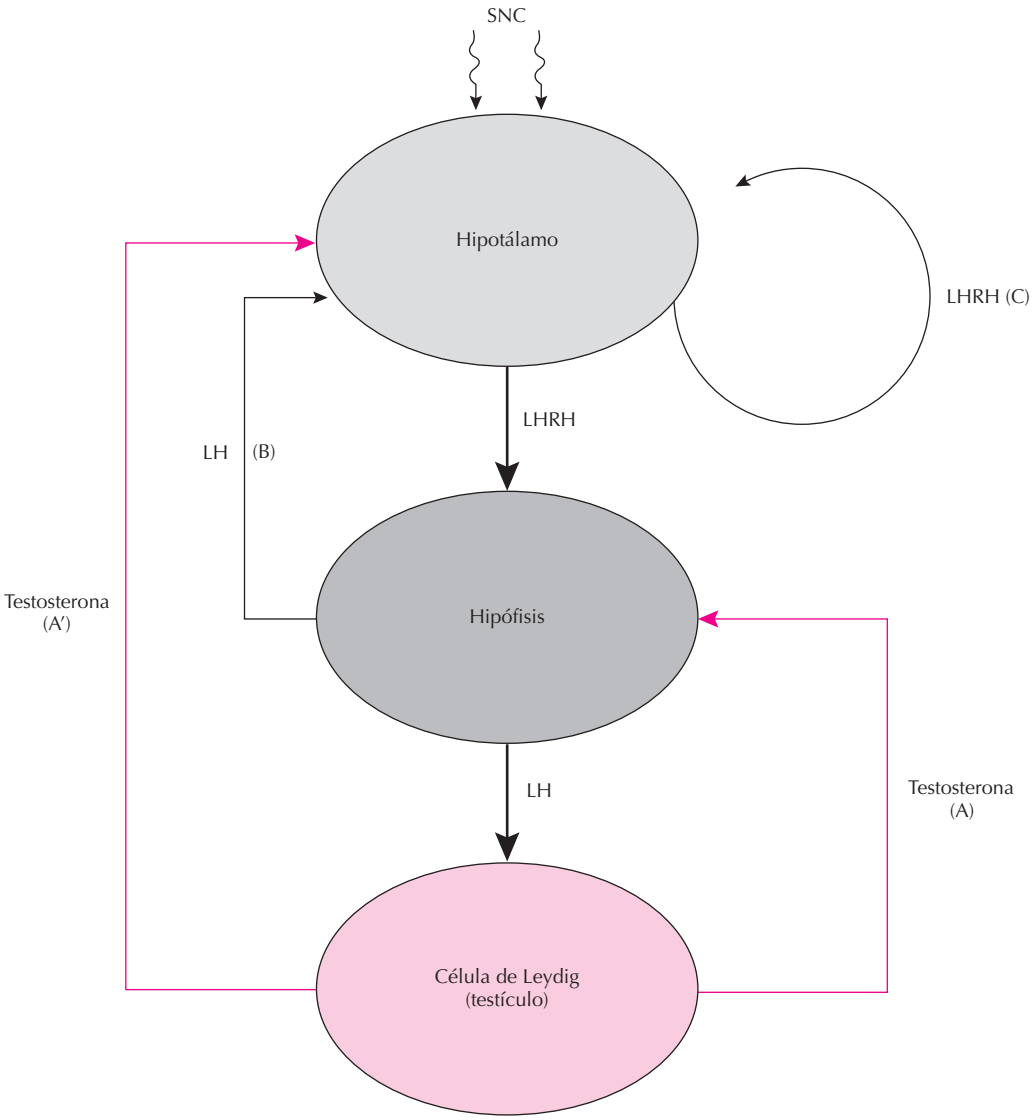


Figura 65.4. Circuitos de *feedback* en el eje endocrino hipotálamo-hipófiso-testicular.

sobre el crecimiento por regulación de su mediador común final, las somatomedinas (IGF) (véase Capítulo 69).

Reproducción

Las hormonas no sólo regulan la gametogénesis, sino que también controlan el desarrollo dimórfico anatómico, funcional y de la conducta en ambos sexos, lo que resulta esencial para la reproducción.

Es interesante constatar que el dimorfismo sexual es consecuencia más bien de diferencias en las cantidades de hormonas individuales y en sus patrones de secreción que de su presencia o ausencia, ya que en algunos casos se trata de los mismos compuestos. El control endocrino de la reproducción abarca todas las fases del proceso, incluyendo muchos aspectos relacionados con la conducta.

Producción, utilización y almacenamiento de energía

Las hormonas son los mediadores primordiales del movimiento de sustrato y de la conversión de los metabolitos procedentes de la digestión en energía o en productos energéticos almacenados. En el estado anabólico posprandial, el exceso de calorías se almacena como glucógeno y grasa por influencia de la insulina, mientras que en el estado catabólico ulterior, o tras un ayuno más prolongado, el glucagón y otras hormonas inducen la degradación del glucógeno, la gluconeogénesis y la movilización de aminoácidos y ácidos grasos para mantener los niveles plasmáticos de la glucosa dentro de límites óptimos para la función del sistema nervioso central y proporcionar, al mismo tiempo, sustrato adicional para otros tejidos.

Mantenimiento del medio interno

Las hormonas revisten una importancia primordial en el mantenimiento del medio interno necesario para sostener estructuras y funciones. En consecuencia, intervienen en la regulación y estabilización de los líquidos corporales y su contenido electrolítico; de la presión sanguínea y frecuencia cardíaca; del equilibrio ácido base; de la temperatura corporal, y de la masa de hueso, músculo y grasa.

MEDIDAS HORMONALES

Medidas en los líquidos biológicos

Teniendo en cuenta que las hormonas se encuentran a concentraciones muy bajas en los líquidos biológicos, su medida planteó desde el comienzo graves problemas. Inicialmente se utilizaron análisis de tipo biológico en los que se estudiaba el efecto producido en animales enteros u órganos aislados. La sensibilidad era baja y la precisión escasa, por lo que sólo se podían medir las hormonas en muestras grandes y, fundamentalmente, en orina. Además, eran análisis muy laboriosos, que necesitaban realizarse de manera repetida para compensar la escasa precisión, con lo que la información obtenida era muy limitada.

Después se introdujeron los métodos fisicoquímicos, como la espectrofotometría o fluorimetría, basados en las reacciones colorimétricas de algunos grupos químicos funcionales, que supusieron un gran avance en cuanto al número de muestras capaces de ser procesadas, pero que mantenían limitaciones en cuanto a la sensibilidad y especificidad, ya que un grupo funcional puede ser común a varias hormonas. Esto obligaba a grandes complejidades preparativas, como la introducción de laboriosas etapas de cromatografía.

El radioinmunoanálisis (RIA)

A finales de los años 60 se produjo un importante avance con la introducción de un método de medida que permite la determinación de cantidades muy bajas de muestra, con un alto grado de precisión y especificidad. El método se basa en la competencia entre una hormona marcada con un isótopo radioactivo (^{125}I ó ^{3}H) y la misma hormona natural presente en la muestra, por un anticuerpo altamente específico, obtenido por inmunización en el conejo u otro animal, contra la hormona correspondiente, unida a un estimulante inmunitario inespecífico.

Como las cantidades de anticuerpo y de hormona marcada utilizados en el análisis son siempre las mismas y lo que varía es la cantidad de hormona no marcada, después de un proceso en el que separamos la hormona libre de la unida al anticuerpo, encontraremos que en éste habrá tanto menor cantidad de radiactividad cuanto mayor sea la cantidad de hormona no marcada.

Estableciendo una curva patrón con cantidades conocidas de hormona natural, podemos deducir la cantidad de hormona fría existente en una muestra en función de la radiactividad unida al anticuerpo.

La gran sensibilidad del RIA se basa en las elevadas constantes de asociación de las reacciones antígeno-anticuerpo, lo que unido al hecho de poder medir cantidades de radiactividad muy pequeñas, permite la detección de hormonas a niveles inferiores al picogramo (10^{-12} g). Además, tiene una gran precisión, es muy sencillo de manejar y puede someterse a procesos de automatización.

Recientemente el marcador radiactivo ha sido sustituido por enzimas o sustancias fotoluminiscentes, que permiten obviar los inconvenientes de la manipulación de sustancias radiactivas, dando lugar a los denominados ELISA (análisis de inmunoabsorción ligados a enzimas) o análisis luminométricos.

Medidas de la secreción hormonal

Cuando pretendemos medir la secreción de una hormona por parte de su glándula productora, solamente en contadas ocasiones podremos determinar su concentración directamente en el efluente venoso de ésta. De esta manera, si conocemos también los niveles en la sangre arterial que le llega, podremos establecer la diferencia, de la que obtendremos la hormona secretada si conocemos también el flujo sanguíneo en dicha glándula.

Cuando se pueden realizar medidas directas, se puede determinar la denominada velocidad de producción sanguínea, que supone la cantidad total de hormona que entra en el torrente circulatorio en la unidad de tiempo y que depende del volumen sanguíneo total, de la concentración plasmática y de la velocidad de depuración metabólica. En general, se determinan solamente los niveles plasmáticos, pero eso puede inducir a error, pues la secreción hormonal suele ser episódica, con lo que podemos encontrarnos con valores justamente en el máximo de un pico secretor o, por el contrario, en un valle prolongado. Por ello, a veces es necesario realizar medidas repetidas a lo largo del día para tener una idea más real de los valores hormonales, o de sus ritmos de secreción.

Una forma de obviar las limitaciones de las medidas plasmáticas es volver de nuevo a las medidas urinarias, en muestras de 24 h, que supone de hecho la integración de la producción hormonal durante dicho período. Aunque la obtención de las muestras completas es a veces difícil, y lo que podemos medir son metabolitos hormonales y no las hormonas directamente, la información que podemos obtener es muy importante. Además, en general, las cantidades de estos metabolitos suelen ser muy superiores a los niveles plasmáticos, por lo que su determinación es muy fácil. A partir de las medidas urinarias se puede determinar también la producción hormonal, aunque en este caso nos enfrentamos al problema de que, en algunos casos, el metabolito urinario no procede exclusivamente de una hormona sino de varias, con lo que se complica toda la situación.

BIBLIOGRAFÍA

Calvo JC Torres H N, Charreau E. H.: Teoría de los receptores. *Endocrinología molecular*. Calandra R, De Nicol A, (eds.). El Ateneo, Buenos Aires, 1985; 1-19.

Federman DD. General principles of endocrinology. *Textbook of Endocrinology*. Williams R H. (ed.). Philadelphia, 1981; 1-14.

Felig P; Baxter JD, Frohman L A: *Endocrinology and Metabolism* 3.ª ed. McGraw-Hill, New York, 1995; 3-21.

Genath SM. Principios generales sobre fisiología endocrina. *Fisiología*. Berne R, Levy M N (eds.). Panamericana, Buenos Aires, 1986; 900-919.

Guillemin R. The Expanding Significance of Hypothalamic Peptides. *Rec Progress Horm*, 1977; 1-28.

Tresguerres JAF. *Diagnóstico Endocrinológico*. Labor, 1986; 1-11.

Tresguerres JAF. *Fisiología Endocrina*. Eudema, Madrid, 1989; 22-39.

Tresguerres JAF. *Tratado de Endocrinología básica y clínica*. Síntesis, Madrid, 2000; 1-36.

William JA. Mechanism in Hormone Secretion, Action and Response. *Basic and Clinical Endocrinology*, Greenspan F S, Forsham PH, (eds.). Lange Medical Publications, Los Altos (California), 1986; 1-19.

Wilson FD, Foster D. Wiliams; Kronemberg H M, Larsen P R. *Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 1998; 1-10.

Capítulo 66

Mecanismos de acción hormonal

Pilar Santisteban y Ana Aranda

- Introducción
- Receptores de membrana
- Receptores nucleares
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La evolución de los organismos multicelulares depende de la interacción coordinada entre las distintas células del organismo. Para ello, las células se comunican entre sí mediante señales químicas que se pueden dividir en tres clases: autocrinas, paracrinas y endocrinas. En las señales **autocrinas** la propia célula sintetiza la molécula señal, la cual puede actuar sólo en el citoplasma o puede ser secretada e interaccionar después con los receptores de membrana. En las señales **paracrinas**, la señal química difunde al exterior celular, donde interacciona de manera local con las células más próximas. Finalmente, la señalización **endocrina** tiene lugar a través de las hormonas, que se definen como moléculas orgánicas (péptidos y proteínas) que con frecuencia se las considera pertenecientes al grupo de los biocatalizadores junto con las enzimas y las vitaminas. Las hormonas son secretadas por ciertas células especializadas localizadas en las glándulas de secreción interna o glándulas endocrinas, son transportadas por vía sanguínea, solas o asociadas a ciertas proteínas, y ejercen sus efectos en determinados órganos o tejidos diana a distancia de donde se sintetizaron. Todas las moléculas de comunicación son esenciales para la supervivencia, el desarrollo y la reproducción de los organismos superiores, y todas ellas tienen la capacidad de inducir y controlar una gran variedad de respuestas biológicas. La diversidad y especificidad de las acciones que controlan se debe a sus diferentes estructuras y propiedades fisicoquímicas, pero sobre todo a la estructura de sus receptores celulares y las señales que estos desencadenan tras la unión del ligando. El término ligando, que en química se aplica a las moléculas que forman uniones estables mediante enlaces no covalentes, se usa en fisiología para designar a los agentes que se unen a receptores celulares como paso previo a su acción biológica. Los ligandos actúan a concentraciones muy bajas de aproximadamente $\leq 10^{-8}$ M, y los receptores que los reconocen se unen a ellos con una elevada constante de afinidad de Ka $\geq 10^{8}$ litros/mol. En este capítulo vamos a describir el modo de acción de las hormonas y de otros ligandos, y estableceremos una división inicial basada en la localización de sus receptores. Así, la primera parte describirá el mecanismo de acción a través de receptores localizados en la membrana plasmática y la segunda parte describirá los receptores nucleares.

RECEPTORES DE MEMBRANA

Los receptores de membrana son la diana de una gran variedad de hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento, etc. de estructura proteica, peptídica o incluso de sólo algunos aminoácidos modificados y que se consideran los primeros mensajeros en la comunicación. Tras la unión del ligando se inicia una serie de eventos en la membrana que inducen la generación de un segundo mensajero intracelular. Este segundo mensajero dispara la activación de otra serie de moléculas e induce una cascada de señalización que en última instancia altera la fisiología de la célula.

Estructura de los receptores de membrana

Los receptores de membrana son proteínas integrales de membrana que se caracterizan por poseer tres diferentes dominios: extracelular, transmembrana y citoplasmático o intracelular. El dominio extracelular es el dominio de interacción con el ligando; el dominio transmembrana está formado por un dominio hidrofóbico, de forma que la molécula esté "confortable" en la bicapa lipídica, sirviendo como anclaje del receptor en la superficie de la membrana. El dominio intracelular suele formar una cola o lazo en la parte final del receptor dentro del citoplasma, donde, tras diferentes mecanismos, interacciona a través de su región efectora con otras moléculas, generando segundos mensajeros intracelulares. Los receptores de membrana se han agrupado en diferentes familias dependiendo de su estructura. A continuación iremos describiendo cada familia de receptores, sus ligandos más característicos, los segundos mensajeros generados en cada caso y el mecanismo de señalización intracelular.

Receptores acoplados a proteínas G

Los receptores acoplados a proteínas G (*G protein-coupled receptors*, GPCR) forman una de las mayores familias de receptores de membrana. Entre los receptores de membrana, los GPCR son los más diversos y conservados evolutivamente y, a pesar de tener una estructura común, cada receptor es activado por diferentes ligandos (Fig. 66.1). Están involucrados en la mayoría de las funciones fisiológicas del organismo, como el reconocimiento y la transducción del mensaje inducido por la luz, el olfato, el calcio, pequeñas moléculas tales como ligandos de varios aminoácidos, nucleótidos y péptidos, así como proteínas. Entre éstas cabe destacar a las hormonas glucoproteicas, como la tirotropina (TSH), la hormona luteinizante (LH), la hormona foliculoestimulante (FSH), la corticotropina (ACTH), otras hormonas como el glucagón, la vasopresina, la somatostatina, la calcitonina, la parathormona (PTH), la epinefrina, la norepinefrina, etc. Mediante diferentes estudios se ha descrito un modelo común para estos receptores que consiste en un núcleo central compuesto por siete hélices transmembrana (TMI-VII) conectadas por tres lazos intracelulares (i1,i2,i3) y tres extracelulares (e1, e2, e3). La mayoría de estos receptores tiene dos residuos de cisteína en e1 y e2 formando un puente disulfuro que es necesario para la estabilización de un número restringido de cambios conformacionales de los dominios transmembrana. La variación en cuanto a secuencia de los distintos GPCR hace que éstos difieran en la longitud de sus extremos amino- y carboxiterminal, dominios extra- e intracelular respectivamente. Cada uno de estos dominios provee propiedades específicas a cada receptor. El dominio central, transmembrana (TM), sufre

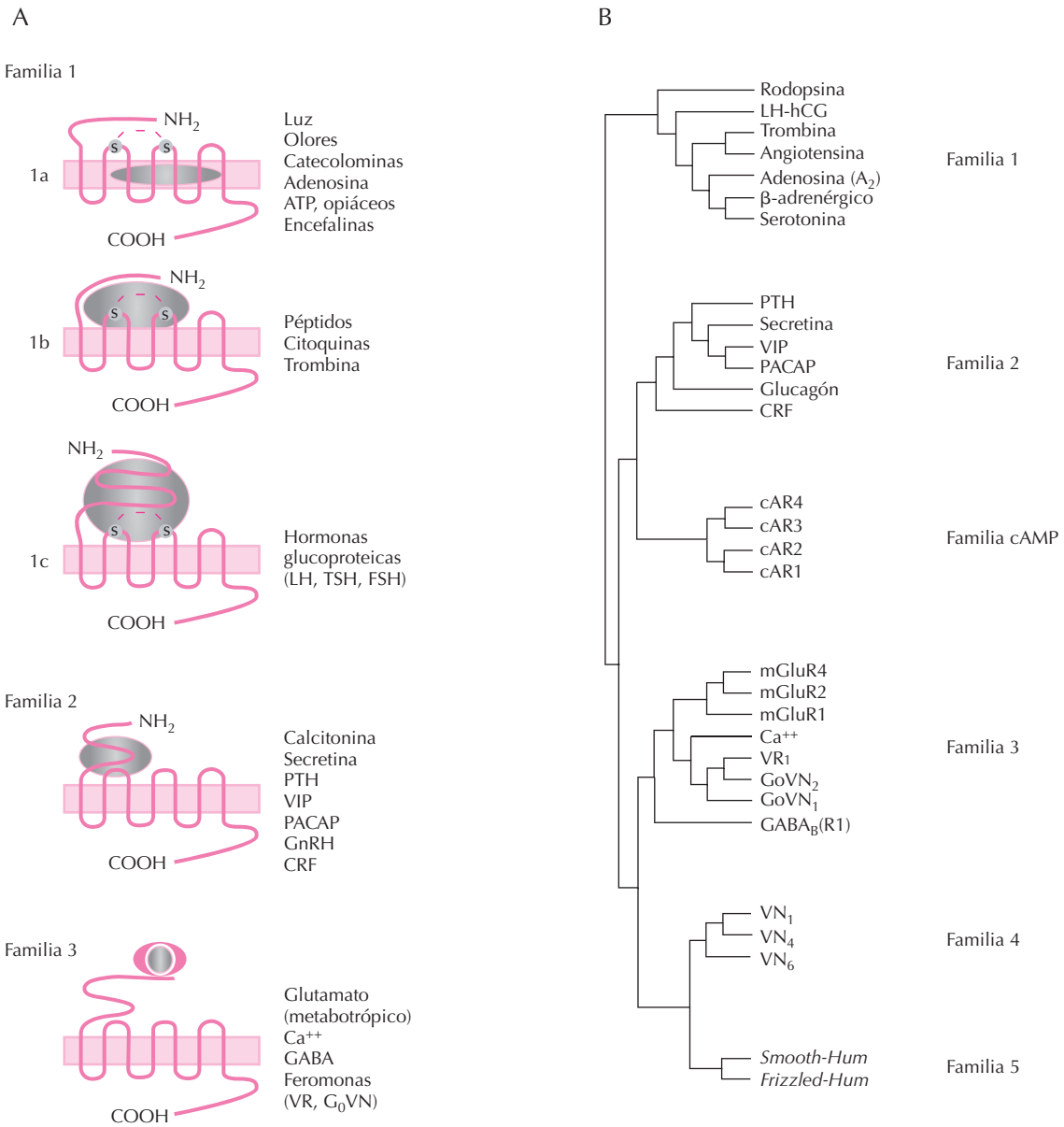


Figura 66.1. *Clasificación y diversidad de los GPCR.* (Panel *A*) Se han descrito 3 familias principales (1, 2 y 3) agrupadas en función de su homología de secuencia y estructura. A la familia 1 pertenece la mayoría de los GPCR, incluidos los receptores para olores y luz. A la subfamilia 1-a pertenecen receptores para pequeños ligandos e incluye entre otros la rodopsina y los receptores β-adrenérgicos. El sitio de unión del ligando (L) se localiza entre los siete dominios transmembrana (TM). La subfamilia 1b comprende receptores de péptidos cuyo sitio de unión incluye el extremo N-terminal, el lazo extracelular y la parte superior de los TM. La subfamilia 1-c comprende los receptores para las hormonas glucoproteicas, y se caracterizan por tener un dominio extracelular muy largo. El ligando se une en este dominio contactando con los lazos extracelulares e1 y e3. La familia 2 es similar estructuralmente a la subfamilia 1c, pero no presentan ninguna homología de secuencia. Sus ligandos son hormonas como el glucagón, la secretina, la PTH, el PACAP y el VIP entre otros. La familia 3 comprende los receptores de glutamato (mGluR), los de calcio y los del GABA. Otros ligandos que se unen a este tipo de receptores son las feromonas, morfógenos embrionarios como Wnt y *sonic hedgehog*. (Panel *B*) Los receptores de estos dos últimos tipos de ligando constituyen otras familia de receptores que se denominan familia 4, para los receptores VN de feromonas, y familia 5, que incluye los receptores *fizzled* y *smoothened*.

un cambio conformacional tras la unión de múltiples y diferentes tipos de ligandos, siendo en última instancia este cambio el responsable de la activación. En función del sitio de unión del ligando se han dividido los GPCR en 3 familias y varias subfamilias (Fig. 66.1). Dentro de la familia 1, la subfamilia 1-a comprende receptores cuyos ligandos se unen en una cavidad formada por los dominios TM-III a TM-VI. Entre estos receptores se incluyen la

rodopsina y los receptores β-adrenérgicos. La subfamilia 1-b está activada por pequeños péptidos, que interaccionan con el lazo extracelular en el extremo aminoterminal. Sin embargo, el extremo carboxiterminal en ambas subfamilias 1-a y 1-b interacciona en una cavidad similar. Finalmente, la subfamilia 1-c está activada por moléculas mayores de naturaleza proteica. En este caso, el receptor tiene un dominio extracelular muy largo que reconoce y une el ligando, que en este caso son hormonas glucoproteicas como la TSH, la LH y la FSH, que se unen a los lazos extracelulares e1 y e3. La familia 2 de receptores, activada por grandes péptidos, como el glucagón, VIP, PACAP, la secretina, la PTH, etc., posee un extremo aminoterminal largo importante en la unión del ligando. La familia 3 de los GPCR es muy original. Entre estos receptores están los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR), el receptor activado por el calcio extracelular (receptores sensibles al calcio), receptores de feromonas y el receptor de GABA (*gamma amino butiric acid*, ácido γ-aminobutírico). Estos receptores poseen un dominio extracelular muy largo con una secuencia similar a la de las proteínas periplasmáticas de las bacterias. Dentro de las bacterias, esas proteínas están implicadas en el transporte de aminoácidos, iones, azúcares o péptidos. El final del largo dominio extracelular está constituido por dos lóbulos separados por una región bisagra que se cierra cuando se une el ligando. Otros receptores que pertenecen a esta familia son los receptores *frizzled* y *smoothened*, cuyos ligandos son morfógenos, como Wnt y Shh (*Sonic Hedgehog*), que participan en las señales que controlan el desarrollo embrionario manteniendo la polaridad celular y la segmentación.

Proteínas G

Los GPCR actúan indirectamente regulando la actividad de una enzima ligada a la membrana plasmática y separada del receptor. La interacción entre el receptor y las proteínas diana está mediada por una tercera clase de proteínas, llamada proteínas reguladoras o proteínas G, denominadas así por que unen nucleótidos de guanina GDP (guanosina difosfato) y GTP (guanosina trifosfato) (Fig. 66.2). Los estudios estructurales nos indican que las proteínas G tienen estructura de trímeros αβγ, que pueden adoptar una conformación 'abierta' o 'cerrada'. Estas proteínas pueden ser consideradas como nanomáquinas moleculares. La proteínas G heterotriméricas constan de una subunidad α de 45-47 kD, una subunidad β de 35 kD y una subunidad γ de 7-9 kD. Se han identificado también isoformas de cada una de las tres subunidades, lo cual permite que exista una amplia variedad de proteínas G diferentes. Estas proteínas actúan como interruptores moleculares, alternando entre dos conformaciones: una con GDP ligado (inactiva) y otra con GTP ligado (activa). La subunidad mayor α tiene actividad GTPasa, que permite hidrolizar el GTP unido a GDP (y Pi) y, de esta forma, inactivar la proteína G. Es decir, cuando el ligando se une a su receptor, éste activa a la proteína G, la subunidad α libera el GDP, une GTP y luego se separa de las subunidades βγ (Fig. 66.2). Este cambio conformacional está evolutivamente conservado, adaptándose a múltiples funciones. Cuando esto ocurre, la subunidad α pierde su afinidad por el receptor, se disocia de él y se mueve hacia otra proteína cercana, la enzima adenilato-ciclasa, que hasta el momento estaba inactiva y que ahora es activada, de forma que comienza su acción, que es convertir el ATP (adenosina trifosfato) en 3′-5′ AMP cíclico (Fig. 66.2). Esta reacción induce la liberación de los fosfatos del ATP, ligando el fosfato restante al hidroxilo 3′, formando una estructura cíclica conocida como "AMP cíclico" (AMPc). El AMPc es el segundo mensajero en el mecanismo de acción de los receptores acoplados a proteínas G. Inmediatamente después de su unión con la adenilato-ciclasa, la subunidad α de las proteínas G hidroliza el GTP y abandona esa unión para retornar a su unión con las subunidades βγ. La adenilato-ciclasa se torna inactiva y deja de producir AMPc. Todo este ciclo origina un breve "pulso" de señales que producen, en este caso, unos cientos de moléculas de AMPc. El AMPc actúa como un segundo mensajero que difunde por el citoplasma. Las subunidades β y γ están íntimamente asociadas, formando un dímero estable que no se disocia salvo en condiciones extremas. Por el contrario, la subunidad α está unida a la β tan sólo por contactos discretos, y se disocia reversiblemente durante el ciclo funcional de las proteínas G. Las cadenas α y las cadenas γ sufren modificaciones postraduccionales para asegurar su anclaje a la membrana. En concreto, un grupo acilo (miristilo o palmitilo) se une covalentemente al grupo -SH de una Cys en el extremo N-terminal de Gα (en un motivo CAAX). Por otra parte, el extremo C-terminal de G-γ tiene unido un grupo isoprenoide (farnesilo o geranilgeranilo).

Se han descrito veinte proteínas Gα diferentes en mamíferos, que se dividen en cuatro familias por su similitud de secuencias: αs, αi, αq y α12. Así mismo, se han descrito once tipos de subunidades γ y seis tipos de subunidades β. Por esta enorme diversidad se acepta que los GPCR representan la forma más diversa de los sistemas de transducción de señales en células eucariotas. Las consecuencias bioquímicas y biológicas que desencadenan albergan además otra gran complejidad, como veremos a continuación.

Vías de señalización que conectan los GPCR con el núcleo

a) AMPc y PKA

El AMPc, descubierto por Sutherland en 1950, es un nucleótido cíclico generado a partir de ATP por la acción de la adenilato-ciclasa, y se le ha considerado como el segundo mensajero en la respuesta de los GPCR. La concentración intracelular de AMPc aumenta o disminuye por una gran variedad de hormonas, y estas fluctuaciones afectan a una gran variedad de procesos. Uno de los efectos

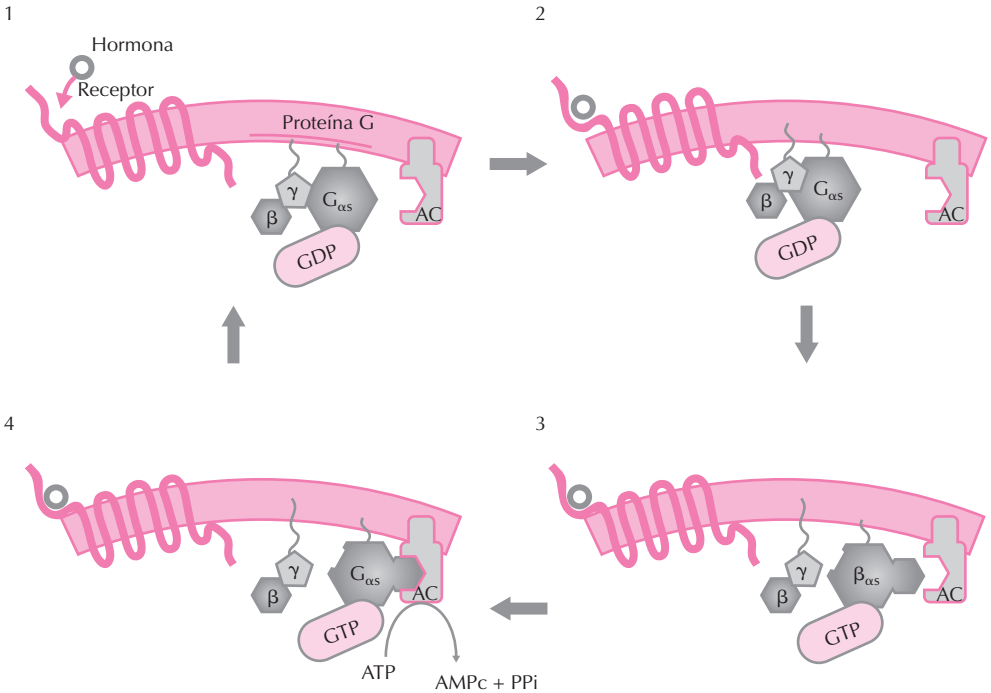


Figura 66.2. *Mecanismo de acción de los GPCR.* (Panel 1): El receptor localizado en la membrana y sin unir hormona está separado de las proteínas G heterotriméricas (αβγ) y de la adenilato ciclasa (AC). (Panel 2): La unión de la hormona al receptor induce su interacción con el heterotrímero αβγ, activándolo. (Panel 3): La subunidad Gα intercambia el GDP por GTP, lo que induce su separación del complejo βγ, que a su vez se separa del receptor. (Panel 4): La Gα disociada y activa, unida a GTP, se desplaza hacia la AC, interaccionando con ella, lo que provoca su actividad, que es convertir ATP en AMPc y PPi. El AMPc es el segundo mensajero en el mecanismo de acción de los GPCR.

más destacados de las concentraciones elevadas de AMPc es la activación de la proteína quinasa dependiente de AMP, o PKA. Existen al menos dos tipos de enzimas: PKAI y PKAII, y cada una de ellas posee una localización celular y una distribución específica de especie y de tejido, así como diferentes afinidades por el AMPc. La regulación de la subunidad catalítica "C" de la PKA se produce a través de la interacción con la subunidad reguladora R que la secuestra y la mantiene en un estado inactivo bajo condiciones fisiológicas. La holoenzima inactiva es un heterotetrámero compuesto por dos subunidades R y dos C. La activación se produce cuando el AMPc intracelular se une a la subunidad R, favoreciendo la separación de la subunidad C. La subunidad RI posee una afinidad más alta que la RII para unir AMPc y también tiene una tasa de recambio superior. Estas observaciones sugieren que la PKAI y la PKAII descifran las señales del segundo mensajero AMPc con diferente duración y sobre distintas dianas. Además de las isoformas mencionadas, para el correcto funcionamiento de la PKA se requieren otras proteínas, como las fosfodiesterasa (PDEs) y las proteínas de anclaje AKAP (*A-Kinase Anchoring Proteins*), que localizan a la PKA en sitios específicos y crean así microambientes para la señalización (Fig. 66.3*A*).

Clásicamente la activación por la PKA promueve la fosforilación de sustratos específicos, como la familia de factores de transcripción CREB (*cAMP-response element binding protein*) y la molécula coactivadora CBP/p300 (*CREB-binding protein*). La proteínas CREB son factores de transcripción que se unen a secuencias específicas denominadas CRE (*cAMP response element*), presentes en los promotores de los genes, regulados por AMPc. Estos genes controlan mecanismos de crecimiento y diferenciación celular, entre otros. Sin embargo a pesar de la linealidad de esta ruta y su aparente simplicidad, datos recientes han cambiado este modelo, ya que no sólo CREB es el factor de transcripción que se activa en respuesta al AMPc. En el ovario, por ejemplo, es capaz de estimular al factor de transcripción Sp1 y al receptor de estrógenos α/β (ER α/β). Además, CBP/p300 no sólo se une a CREB, sino que es muy promiscuo y se une a una cantidad considerable de otros factores de transcripción, entre otros NFκB, miembros de la superfamilia de receptores nucleares (véase más adelante) y otros. Por otra parte, se ha demostrado que la PKA es capaz no sólo de activar, sino también de inhibir otras cascadas de señalización, como la de las MAPK (*mitogen-activated protein kinases*), de manera específica del tipo celular. Esta información recoge sólo algunos ejemplos de la multiplicidad de señales originadas por GPCR, el AMPc y PKA (Fig. 66.3*B*).

Recientemente se han comenzado a describir mecanismos inducidos por AMPc de manera independiente de

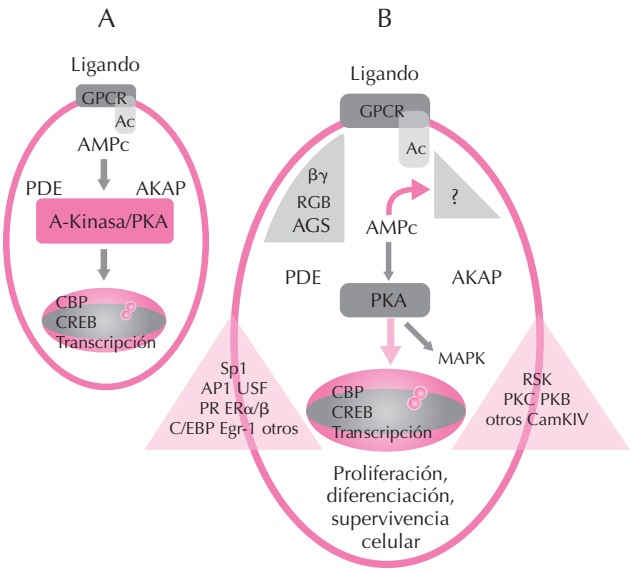


Figura 66.3. *Cascada de señales clásica y expandida del mecanismo de los GPCR en células endocrinas.* (Panel *A*): En este panel se resume la vía clásica descrita para las hormonas glucoproteicas. Esta cascada lineal implica que tras la unión de la hormona al receptor se induzca la activación de las proteínas G, el aumento del AMPc intracelular, la activación de la PKA y la inducción del factor de transcripción CREB. (Panel *B*): En este esquema se representa la modificación de la ruta clásica, ya que los complejos βγ no sólo regulan a la subunidad Gα, sino que también provocan una cascada de señales a través de la MAPK, quinasas que junto con otras tales como PKC, PKB y CamK, puede ser activada por PKA. Además, el AMPc fosforila a otros factores de transcripción, como Sp1, el receptor de estrógenos (ER), Erg-1 y CBP entre otros. CBP/p300 es un coactivador transcripcional que se une a multitud de factores de transcripción e interviene por tanto en la regulación de una pléyade de genes.

la PKA, lo que sugiere que el AMPc interacciona con otras proteínas. Esta vía alternativa está formada por una nueva clase de proteínas de unión a AMPc denominadas AMPc-GEF (*cAMP-guanine-nucleotide exchange factor*) o Epac (*exchanged protein activated by cAMP*) (Fig. 66.4). Esta ruta parece activar a la cascada de señales inducidas por la PI3K y la PDK1 (*phosphoinositide-dependent kinase*), quinasas que median la activación de otras dos quinasas, la proteína quinasa B (PKB/Akt) y la inducida por suero y glucocorticoides (SGK1). Esta cascada es una de las más importantes en mecanismos de supervivencia celular, como la proliferación, la apoptosis (muerte celular programada) y el metabolismo celular entre otros. Esta vía está también regulada por el factor de crecimiento IGF-1 a través de su receptor, pero regula también la actividad de factores de transcripción de la familia *forkhead* (Fig. 66.4)

b) MAPK y Ras

Los mecanismos que controlan la proliferación se han atribuido principalmente a receptores con actividad tirosina quinasa, mientras que los GPCR se han relacionado tradicionalmente con funciones en células totalmente diferenciadas en tejidos específicos. Sin embargo, los GPCR se expresan también en células que proliferan y se han implicado en la embriogénesis, la reparación de tejidos y la inducción del crecimiento.

El mecanismo por el que los GPCR regulan la proliferación celular aún no está totalmente esclarecido y, aunque se ha descrito la inhibición de la adenilato ciclasa en células tratadas con agentes que actúan a través de la subunidad inhibidora Gαi, no existe una demostración formal que relacione los bajos niveles de AMPc con la inhibición de la síntesis de ADN.

En los últimos años se ha descrito la participación de la ruta de la MAPK en la señalización de los GPCR en el control de la proliferación celular, mecanismo que tiene lugar a través de la subunidad βγ de las proteínas G. Así, las Gβγ son capaces de formar complejos con las MAPK, activándolas por un mecanismo dependiente de Ras/Raf, que a su vez proceden de receptores con actividad tirosina

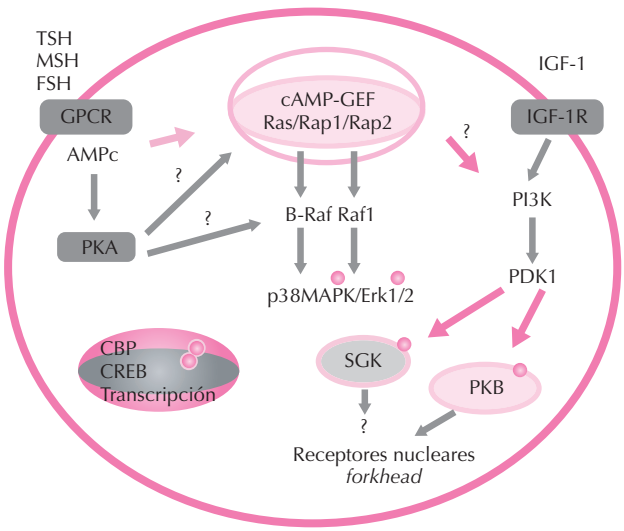


Figura 66.4. *Modelo actual más aceptado que explica la diversidad y complejidad de la acción del AMPc en células endocrinas.* Este modelo ha sido desarrollado para integrar la inducción y activación de la SGK-1 (*serum and glucocorticoids-induced kinase*) y la activación de la PKB/Akt en las células endocrinas en respuesta a TSH, FSH, MSH y otras hormonas glucoproteicas. El AMPc puede activar una cascada de señales alternativa a la de la PKA que conduce a la fosforilación de PKB/Akt y, por tanto, a la fosforilación y la regulación de las moléculas diana de esta vía. Esta ruta alternativa implica la activación de intercambiadores de nucleótidos de guanina (GEF) y la vía Rap1-1 (para más detalle véase el texto). Además, la quinasa inducible SGK-1 es diana de PKB/Akt, lo que sugiere que alguna de las funciones de PKB/Akt puede ser debida a SGK1. En última instancia, la vía PKB/Akt, que además es estimulada por el IGF-1, induce la fosforilación del factor forkhead Foxo1, que es translocado del núcleo al citoplasma, inhibiendo la transcripción de genes implicados en la supervivencia celular. Este modelo no se considera una hipótesis de trabajo actual que refleja la diversidad de acciones del AMPc.

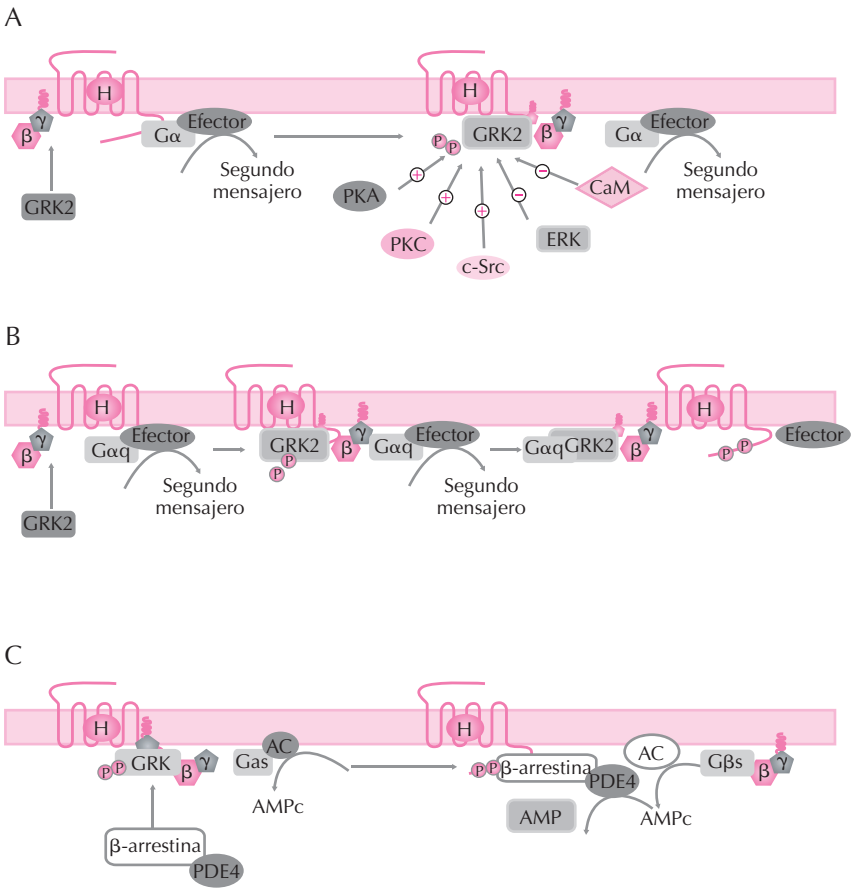


Figura 66.5. *Desensibilización de receptores acoplados a proteínas G.* (*A*) Tras la activación del receptor, los dímeros Gβγ secuestran a la quinasa GRK2, anclándola en la membrana y posicionándola para fosforilar el extremo carboxilo del receptor. La actividad GRK2 puede aumentarse por su fosforilación por PKA, PKC y Src, e inhibirse por las quinasas ERL y CaM (calcio calmodulina). (*B*) GRK2 también puede inhibir las señales del receptor secuestrando a la subunidad Gαq y prevenir el acoplamiento a sus efectores, como por ejemplo la PLCβ. (*C*) Los receptores Gαs estimulan la AC, con la inducción de AMPc. En este caso, la GRK secuestra a una proteína denominada β-arrestina y la transloca, junto con la fosfodiesterasa (PDE4), a la membrana en el lugar donde está el receptor. Allí, la PDE4 se coloca en el sitio donde se genera AMPc y degrada a este segundo mensajero.

quinasa (véase más adelante). Hay otras moléculas como PI3K, PKC y Jun quinasa (JNK) que también participan en este mecanismo de acción de los GPCR vía Gβγ.

Desensibilización de los GPCR

Los GPCR no sólo interaccionan con las proteínas G, sino que también lo hacen con otras proteínas denominadas arrestinas. Estas arrestinas se unen específicamente a los receptores por las GRK (*GPCR serina/treonina quinasa*), una interacción que participa en la desensibilización del receptor al alterar su acoplamiento con las proteínas G (Fig. 66.5*A*). La desensibilización de los receptores es una respuesta adaptativa que usan las células para detener la señalización de las proteínas G y, por tanto, prevenir los efectos perjudiciales que podrían resultar de la persistente estimulación del receptor. El mecanismo de desensibilización parece ser universal y estar conservado entre todos los GPCR. Después de la unión del ligando, un GPCR sufre un cambio conformacional que le conduce a la formación de dímeros βγ, que reclutan a las GRK hacia el receptor y lo fosforilan en ciertos residuos del lazo intracelular en el extremo carboxiterminal. La fosforilación del receptor promueve su unión con alta afinidad a la arrestina, que físicamente impide su unión posterior con las proteínas G (Fig. 66.5*C*). Este mecanismo es responsable de más de un 80% de la disminución de la señal inducida por el receptor. La GRK puede también inhibir la señalización del receptor al secuestrar a la Gαs, lo que impide su acoplamiento a los siguientes efectores (Fig. 66.5*B*). La fosforilación de los GPCR puede ser llevada a cabo por otras quinasas, como las proteína quinasas A y C (PKA y PKC) y la quinasa c-Src (Fig. 66.5*A*). Este proceso es un mecanismo de "feed-back" en el que el segundo mensajero generado tras la unión del ligando activa una quinasa que disminuye la actividad del receptor atenuando la producción de segundo mensajero. En la Figura 66.5 se esque-

matizan y detallan los distintos mecanismos que conducen a la desensibilización en los que en todos ellos interviene GRK2.

Receptores con actividad tirosina quinasa (RTK)

Los receptores con actividad tirosina quinasa (RTK) constituyen un amplio grupo de receptores de membrana que pueden clasificarse en diferentes familias, dependiendo de: i) su reconocimiento por distintos ligandos, ii) las respuestas biológicas que desencadenan y iii) su estructura primaria. Estos receptores controlan procesos biológicos fundamentales, como la proliferación, la diferenciación y la migración celular. Los RTK son glucoproteínas de membrana que tienen un dominio aminoterminal rico en cisteínas, y que es el dominio extracelular de unión al ligando (hormonas o factores de crecimiento). Este dominio conecta con el dominio citoplasmático por una única hélice transmembrana altamente hidrofóbica. El dominio citoplasmático contiene una región conservada con actividad intrínseca tirosina quinasa, que fosforila proteínas en residuos de tirosina y un dominio carboxiterminal con capacidad de autofosforilación. Moléculas tales como las linfoquinas y el interferón median su respuesta también por este tipo de receptores; sin embargo, en lugar de contener esta actividad tirosina quinasa intrínseca, su corto dominio intracelular contacta con miembros de las proteínas JAK (*Janus Kinase*) de receptores no tirosina quinasa. Con la excepción de los receptores de insulina (Fig. 66.6) e IGF, que son dímeros, todos los RTK (EGF-R para el *epidermal growth factor*, FGF-R para el *fibroblast growth factor*, PDGF-R para el *platelet-derived growth factor*, VEGF-R para el *vascular endothelium growth factor*, etc.) se encuentran como monómeros en la membrana celular y, tras la unión del ligando, tiene lugar su dimerización, con la consiguiente autofosforilación de su dominio citoplasmático. En su forma activa, todos los receptores RTK tiene que estar en forma dimérica.

Aunque los RTK se activan por dimerización, los diferentes ligandos usan estrategias distintas para inducir el dímero activo. Así, se ha demostrado que en el caso del receptor de la hormona de crecimiento (GH), esta citoquina es bivalente, y un ligando se une simultáneamente a dos moléculas de receptor formando un complejo. La dimerización del receptor se estabiliza posteriormente por interacciones adicionales receptor:receptor.

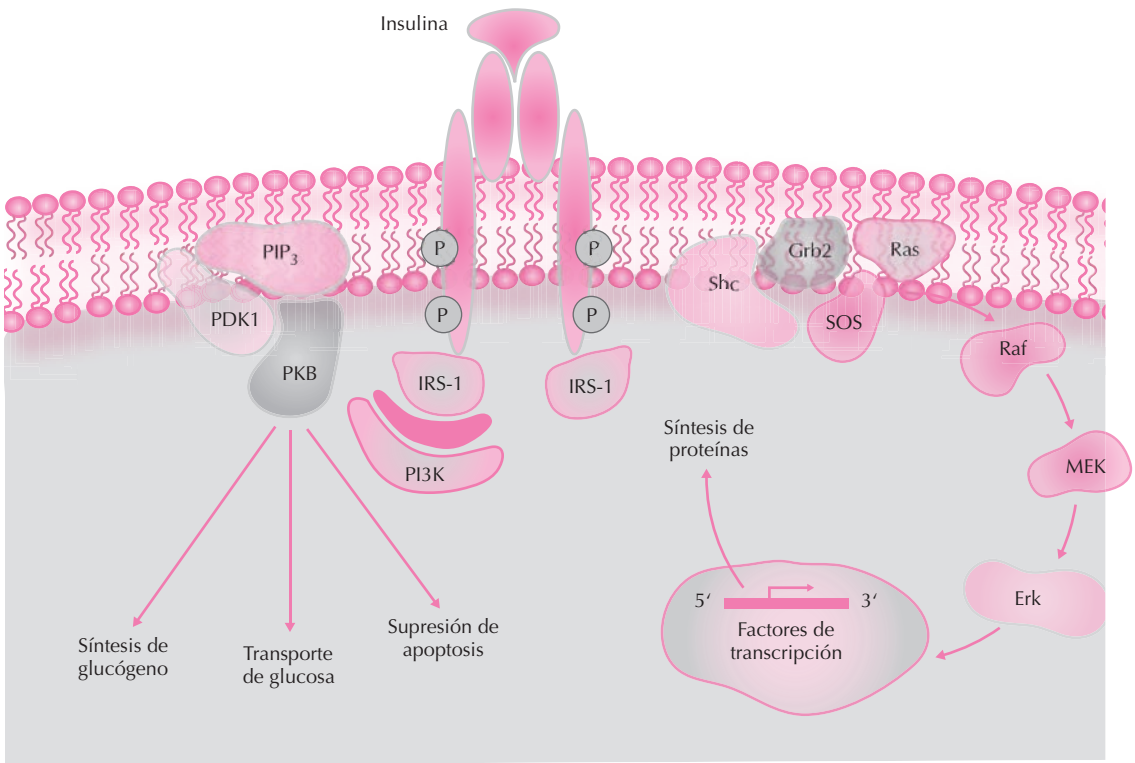


Figura 66.6. *Mecanismo de acción de la insulina.* La unión de la insulina a su receptor dimérico tirosina quinasa supone la activación del mismo y la fosforilación de las proteínas IRS (sustratos de insulina) y otras moléculas adaptadoras, como Shc. Estos sustratos activan dos rutas principales, la de Ras y la de la PI3K. Por medio de estas rutas la insulina regula tanto la síntesis de proteínas como la síntesis de glucógeno, el transporte de glucosa y mecanismos de supervivencia.

Otras proteínas quinasas mediadoras de la respuesta celular

Las proteínas quinasas son una gran familia de proteínas que comprende hasta el 2% de los genes eucariotas. La fosforilación de proteínas afecta a mecanismos esenciales de las células, como son el metabolismo, la proliferación, la diferenciación, la motilidad, etc. Diferentes quinasas regulan mecanismos de respuesta celular, entre ellas: calcio/calmodulina quinasas (CAMKII), glucógeno sintasa quinasa (GSK3), proteína quinasa C (PKC), etc. En este apartado daremos una visión general de la PKC, por su importancia en el mecanismo de transmisión de señales en repuesta a hormonas y factores de crecimiento.

Proteína quinasa C (PKC)

Constituye una amplia familia compuesta por 10 miembros que se agrupan en función de sus dominios estructurales, los cuales dictan la dependencia de cofactores. La PKC transduce las señales extracelulares a partir de la hidrólisis de lípidos. Este enzima de 80kDa es reclutada a la membrana plasmática por el diacilglicerol (DAG) y, en muchos casos, por el calcio. Es activada por el DAG y fosfolípidos, induciendo cambios conformacionales. La PKC fosforila a una variedad de proteínas diana implicadas en repuestas proliferativas y de diferenciación. La función de la PKC está bajo la regulación coordinada de tres mecanismos: fosforilación/desfosforilación, translocación y anclaje a la membrana celular. Cualquier mecanismo que altere estas tres funciones inhibe la actividad enzimática. En apartados anteriores se ha hecho mención al papel de la PKC en el mecanismo de señalización de los GPCR, de la insulina y la GH entre otros. La importancia de esta quinasa estriba en que es la diana de acción de los ésteres de forbol, promotores tumorales (TPA) importantes en mecanismo de tumorogénesis. Estos compuestos, a través de PKC, inducen una cascada de fosforilaciones que desencadenan la fosforilación de factores de transcripción jun, fos, fra, la formación de complejos AP1 y la inducción de genes cuyos promotores tienen sitios AP1.

Proteína quinasa dependiente de GMPc

Una vez establecido el papel del AMPc como mediador de la acción hormonal, se consideró que otros nucleótidos cíclicos estructuralmente relacionados también podrían participar como mensajeros intracelulares de la acción hormonal. Aunque la hipótesis era atractiva, sólo permitió caracterizar una actividad guanilato ciclasa en la membrana y el citosol de algunos tipos celulares, pero no identificar un sistema de regulación basado en la conversión de GTP en GMPc. La participación del GMPc intracelular se determinó al identificar a dos familias de enzimas con actividad guanilatociclasa: la familia del receptor del péptido natriurético auricular y las guanilato ciclasas regulables por óxido nítrico (NO). El receptor del péptido natriurético es una proteína de membrana que sufre un cambio conformacional tras la unión del ligando y aumenta la actividad guanilato ciclasa acoplada al dominio citoplasmático.

La isoforma constitutiva de la NO sintasa (cNO) presente en células endoteliales convierte la arginina en citrulina y NO. El radical gaseoso NO difunde desde las células endoteliales a las células de la musculatura lisa, donde se une al centro activo de la guanilato ciclasa y estimula la formación de GMPc en las células vecinas de la musculatura lisa, donde activa una proteína quinasa denominada PKG. Aunque la PKG se descubrió hace más de 30 años, su papel en los sistemas biológicos aún no está bien definido. La PKG es miembro de la familia de serina/treonina quinasas y une con alta afinidad tanto AMPc como GMPc. Actualmente se considera a la PKG como una proteína quinasa muy importante en procesos biológicos tales como la contracción de células musculares lisas, y regula procesos como la presión sanguínea, la función eréctil y la motilidad gastrointestinal. También regula la expresión de los genes en dichas células que están implicados en la aterosclerosis, la absorción de sal y agua, el crecimiento esquelético, la contractilidad cardíaca, la memoria y el aprendizaje, así como la apoptosis. La importancia que ha adquirido en las dos últimas décadas el NO en los sistemas biológicos ha abierto nuevas áreas de exploración de sus mecanismos en áreas de investigación vascular y en su farmacología.

Otras moléculas implicadas en la señalización celular

Al conjunto de todas las moléculas que se han ido describiendo se unen otras moléculas importantes en la comunicación celular en respuesta a ligandos como hormonas, citoquinas, neurotransmisores, etc. Además de las quinasas descritas hay que añadir las *fosfatasas* (serina/treonina fosfatas y tirosina fosfatasas). Las funciones de estas fosfatasas son muy diversas, y están reguladas con una gran precisión. Están cobrando cada día más relevancia no sólo en la señalización intracelular sino también en medicina (Fig. 66.7).

Otros mediadores importantes son el Ca^{2+} y las moléculas que lo movilizan, como la fosfolipasa C *(PLC*), el inositol 1,4,5-trifosfato (InsP3) 3-quinasa y la 5 fosfatasa. La isoforma β de la PLC está regulada por hormonas que se unen a GPCR y median su respuesta. Finalmente, debemos resaltar el papel de los lípidos y sus derivados como segundos mensajeros. A los ya mencionados en el apartado 1 como receptores de membrana, DAG e inositoles y fosfolipasas, hay que añadir el ácido araquidónico, las prostaglandinas, los leucotrienos y la ceramida. Estas últimas median respuestas celulares variadas, de las que cabe destacar los procesos de apoptosis y senescencia, como los inducidos por el TNFα (*tumor necrosis factor*). Esta citoquina se une a receptores específicos de membrana no

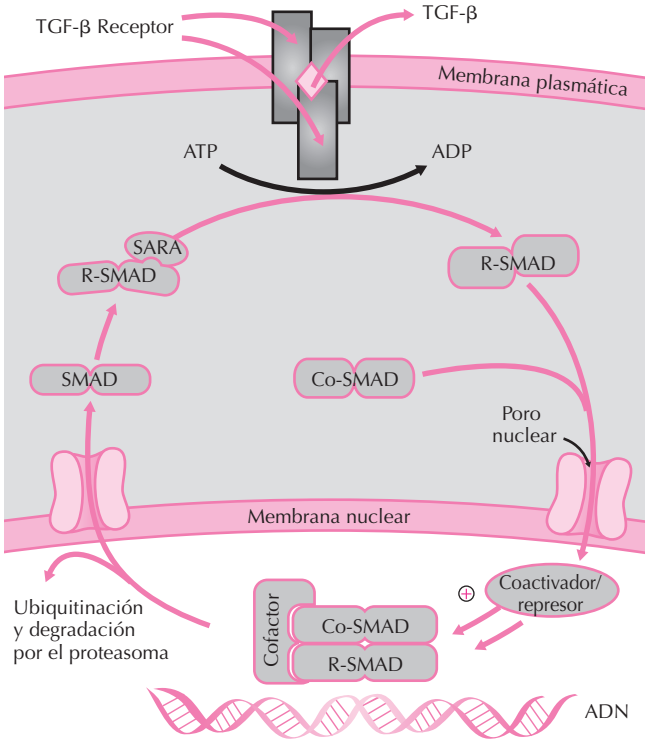


Figura 66.7. *Mecanismo de acción de TGFB y las proteínas Smad.* Tras la unión de TGF-β a su receptor de membrana, se produce el ensamblaje de los dos tipos de receptores I y II, lo que lleva a su activación y la fosforilación de las proteínas reguladoras conocidas como Smad (R-SMAD). Dichas proteínas, formando complejos con las Co-SMAD, se translocan al núcleo, donde se pueden unir directamente a los promotores de genes o bien a otros factores de transcripción, modulando su actividad. Estos complejos además pueden reclutar otros activadores o represores transcripcionales. La proteína de anclaje SARA puede facilitar la activación de las R-Smad, conduciéndolas a la membrana cerca del receptor. La regulación de las proteínas Smad también tiene lugar modulando su degradación a través de la vía del proteasoma.

relacionados estructuralmente con otras familias de receptores. Tras la unión de TNFα a su receptor, se induce actividad de esfingomielinasa neutra en la membrana (nSMasa), mecanismo en el que participan unas proteínas denominadas TRAP (*TNFα receptor associated proteins*). A continuación se genera ceramida, que estimula una serina/treonina quinasa denominada CAPK (*ceramide activated protein kinase*), la cual actúa directamente sobre Raf y activa la vía MEK/MAPK de forma independiente de GTPRas. Los efectos sobre esta cascada de señales se han relacionado tanto con la respuesta proliferativa como con la respuesta antiinflamatoria, y desempeña en este caso un papel importante la activación por estas quinasas de la PLA2 (Fig. 66.8).

La estimulación de la actividad de esfingomielinasa acídica (aSMasa) lisosómica se asocia a otra proteína TRAP localizada en otra región diferente del receptor de TNFα que se denomina DD (*death domain*, dominio de muerte) por su implicación en los mecanismos de apoptosis. La aSMasa puede activarse por mecanismos que se inducen en respuesta a agentes que producen lesión celular, como radiaciones ionizantes, luz ultravioleta, choque térmico y agentes antimitóticos. Los efectos antiproliferativos del TNFα y de los otros agentes estimuladores de aSMasa convergen en la activación de un nuevo tipo de MAPK sensibles a ceramida que se denominan quinasas activadas por estrés (*stress activated protein kinases*, SAPK) o también quinasas del extremo N-terminal de Jun (JNK). Además de usar un mecanismo de acción diferente, estas quinasas se distinguen de las MAPK clásicas por regular respuestas biológicas diferentes. Tanto la ceramida generada por las aSMasa como el ácido araquidónico (AA) que deriva de la activación de la PLA2 por acción de la nSMasa de membrana activan a la PKVζ implicada con SAPK/JNK en activar el factor NFkB, que se transloca al núcleo, donde actúa regulando la transcripción de genes específicos implicados en la inflamación. En conclusión, la generación de ceramida por diferentes esfingomielinasas (SMasa) condiciona la activación de dos vías de señalización diferentes, con el resultado final de respuestas distintas que van desde la proliferación, inflamación y apoptosis (Fig. 66.9).

Receptores asociados a canales iónicos

Otras proteínas de membrana decisivas para la comunicación celular son las proteínas de transporte y las proteínas receptoras asociadas a canales iónicos. Las **proteínas transportadoras** se unen al soluto específico que va a ser transportado y sufren una serie de cambios conformacionales que permiten su transferencia a través de la membrana. Las **proteínas asociadas a canales iónicos** no se unen al soluto, sino que forman poros hidrofílicos que atraviesan la bicapa lipídica; cuando estos poros están abiertos permiten que determinados solutos, habitualmente iones inorgánicos de tamaño y carga apropiados, pasen a través de ellos. Esta comunicación por canales es rápida y ocurre en la transmisión sináptica entre células excitables eléctricamente. Así, los neurotransmisores abren o cierran transitoriamente el canal iónico al que están unidos, alterando brevemente la permeabilidad iónica de la membrana plasmática y, por lo tanto, modificando la excitabilidad de la célula postsináptica. Estos receptores pertenecen a una familia de proteínas transmembrana que la atraviesan varias veces y que son homólogas entre sí; cada una de ellas es responsable de la transferencia de una molécula o un ión específicos o de un grupo de moléculas o iones afines.

Todas las proteínas de canal y muchas proteínas transportadoras tan sólo permiten que los solutos atraviesen la membrana de forma pasiva mediante un proceso de difusión facilitada. Sin embargo, las células también necesitan proteínas de transporte que bombeen activamente ciertos solutos en contra de su gradiente electroquímico en un

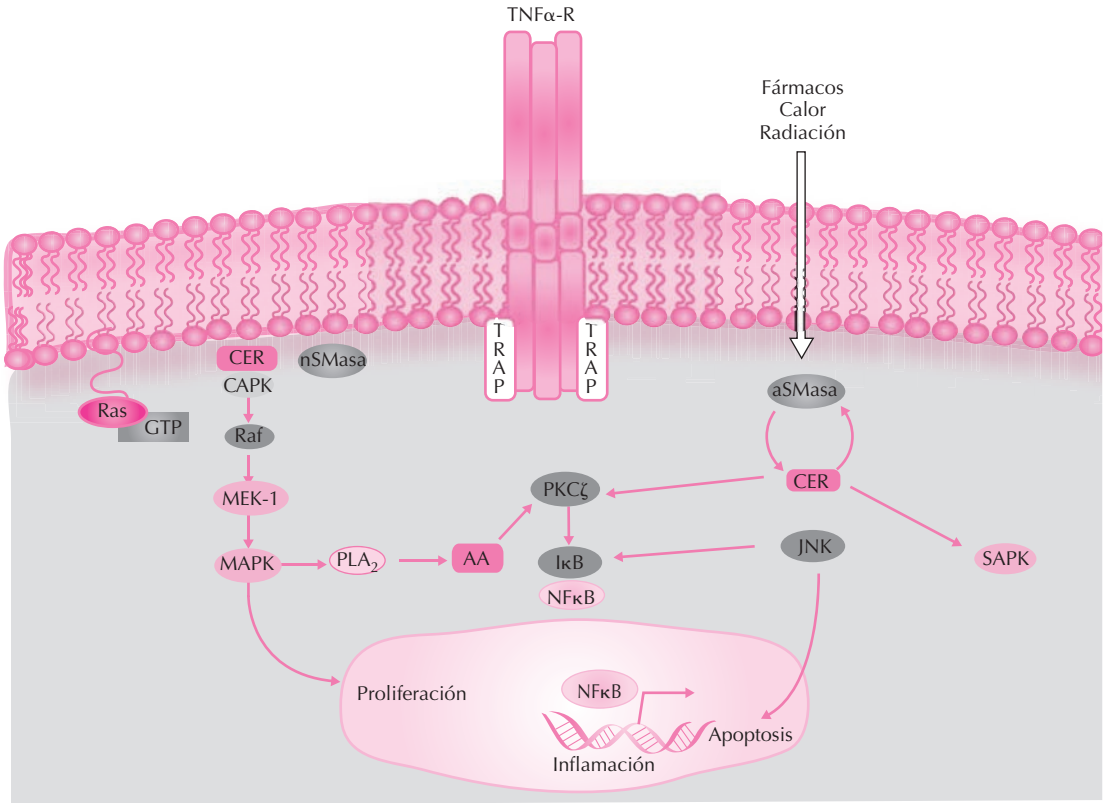


Figura 66.8. Participación de la ceramida en las respuestas celulares de TNFα (*tumor necrosis factor-a*). Tras la unión del TNFα a su receptor se asocia una serie de proteínas, entre ellas las TRAP, que se unen a regiones intracelulares del receptor activando a dos esfingomielinasas diferentes, neutra y acídica (nSMasa y aSMasa). La aSMasa se puede activar por fármacos, calor y radiaciones. La TRAP que activa la aSMasa se asocia a una secuencia de 75 aminoácidos denominada DD (*death domain*). La CAPK (*ceramide-activated protein kinase*) activa la clásica vía Raf/MAPK de forma independiente de Ras. La MAPK induce la generación de ácido araquidónico (AA) mediante la PLA_2 citoplasmática. El AA y la ceramida generada por la aSMasa estimulan la PKCζ, pudiendo fosforilar a la subunidad inhibidora IkB que se disocia del factor de transcripción NFkB libre y se transloca al núcleo. Este mecanismo también puede estar modulado por la SAPK (*stress-activated protein kinase*) y la JNK a partir de una vía diferente pero que también proviene de aSMasa y ceramida.

proceso de transporte activo acoplado a una fuente de energía metabólica como la hidrólisis de ATP o un gradiente iónico.

Entre las proteínas de transporte activo se encuentran los transportadores sencillos o *uniportes*, que simplemente transportan un soluto de un lado a otro de la membrana, y los transportadores acoplados, en los que la transferencia del soluto depende del transporte simultáneo o secuencial de un segundo soluto. Este segundo soluto puede ser transportado unidireccionalmente (*simporte*) o en dirección opuesta (*antiporte*) (Fig. 66.9).

Como ejemplo de transportadores por su función en la fisiología endocrina debemos citar los transportadores de glucosa (GLUT), que son transportadores pasivos, las bombas de iones (ATPasa de Na^+/K^-, ATPasa de Ca^{2+}) como ejemplo de transporte activo, y el transportador de yodo en la célula tiroidea, que es un simporte dependiente de sodio.

A diferencia de las proteínas transportadoras, las **proteínas de canal** son proteínas integrales de membrana que forman poros acuosos a través de la bicapa lipídica y permiten a los iones inorgánicos de un tamaño y carga adecuada atravesarla. La importancia de los canales iónicos en la función celular se ha reconocido en los últimos años, y se sabe que participan de manera crucial en mecanismos de transducción de señales externas y en señales internas que permiten a la célula modular su actividad de acuerdo con el medio que la rodea**.** Los canales iónicos están involucrados en fenómenos tan diversos como la excitabilidad eléctrica y química, la secreción, la contracción muscular, la fecundación, la diferenciación celular, las reacciones inmunitarias, etc. Estos canales iónicos son muy eficientes, ya que a través de ellos pueden pasar más de un millón de iones cada segundo. Así, los iones inorgánicos, mayoritariamente Na^+, K^+, Ca^{2+} o Cl^-, pueden difundir a favor de su gradiente electroquímico. Este flujo está regulado de manera muy precisa, y ejemplo de ellos son las células musculares y nerviosas, que se han especializado en la utilización de canales iónicos para recibir, conducir y transmitir señales. Los canales son selectivos para el ión que

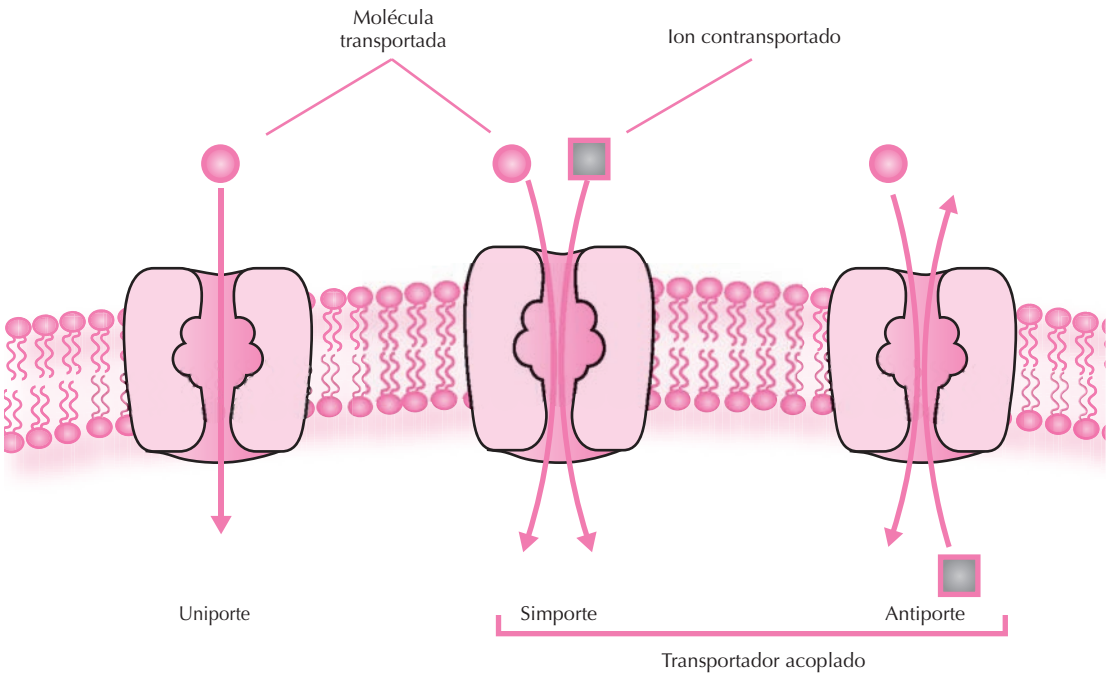


Figura 66.9. *Estructura de los transportadores de membrana:* Se muestra esquemáticamente la estructura de proteínas transportadoras que atraviesan la membrana y transportan iones. Ejemplo de uniporte, simporte y antiporte.

transportan y fluctúan entre estados abiertos y cerrados. La apertura del canal está finamente regulada por: i) ligandos extracelulares o intracelulares, ii) voltaje y iii) impulsos mecánicos.

Entre los ligandos que regulan canales están los neurotransmisores que convierten las señales químicas en eléctricas durante la sinapsis. Así, los *neurotransmisores excitadores* como la acetilcolina y el glutamato abren de forma transitoria canales catiónicos despolarizando la membrana postsináptica hacia el potencial de disparo para iniciar un potencial de acción; los *neurotransmisores inhibidores* como el GABA abren canales de Cl^- suprimiendo la generación del potencial de acción al hacer a la membrana postsináptica más polarizada. Una subclase especial de canales iónicos regulados por glutamato son los canales regulados por los receptores de NMDA (ácido N-metil-D-aspártico), que son muy permeables al Ca^{2+}, el cual puede desencadenar cambios a largo plazo en las sinapsis. Estos tipos de canales están implicados en algunas formas de aprendizaje y de memoria.

Entre los canales regulados por voltaje están los canales de Na^+, de K^+ y de Ca^{2+}. La integración neuronal requiere la combinación de al menos tres tipos de canales de K^+ diferentes y uno selectivo para el Ca^{2+}. Los tres tipos de canales de K^+ presentan propiedades diferentes y se dividen en canales retardados, tempranos y activados por Ca^{2+}. En la mayoría de las células animales, el canal retardado de K^+ desempeña un papel importante en la generación del potencial de reposo de la membrana plasmática. El canal de K^+ activado por Ca^{2+} es estructural y funcionalmente diferente de cualquier otro tipo de canal descrito anteriormente, y se abre en respuesta a una elevada concentración de Ca^{2+}.

El calcio está más concentrado fuera de la célula que dentro, por lo que este ión tiende a entrar en la célula, y los canales de calcio producen despolarización cuando se abren, lo mismo que sucede con los canales de sodio. La despolarización que producen los canales de calcio es menos acentuada que la producida por otros canales, ya que la concentración extracelular de calcio no es tan grande. Los canales de calcio, además de producir despolarización, hacen que aumente la concentración intracelular de calcio, lo que constituye una señal para la activación de muchas funciones celulares. El calcio es un regulador clave de una gran cantidad de procesos celulares que van desde la transcripción génica, la proliferación y la apoptosis (Fig. 66.10*A*). Este ión es movilizado desde los compartimentos intracelulares por la activación de receptores acoplados a inositol trifosfato. Además, el Ca^{2+} entra a la célula a través de canales de Ca^{2+} tanto dependientes como independientes de voltaje, y participa en el transporte de dicho ión la ATPasa de Ca^{2+} de la membrana. La entrada de calcio en la célula puede ser inducida por diversos ligandos, como neurotransmisores y hormonas. **El Ca^{2+} intracelular se considera como un segundo mensajero,** y es de destacar el hecho de la relación cruzada entre el aumento en los niveles de Ca^{2+} y el AMPc.

Algunas proteínas G heterotriméricas regulan directamente canales iónicos en la membrana plasmática de la célula diana, alterando así su permeabilidad iónica y, por

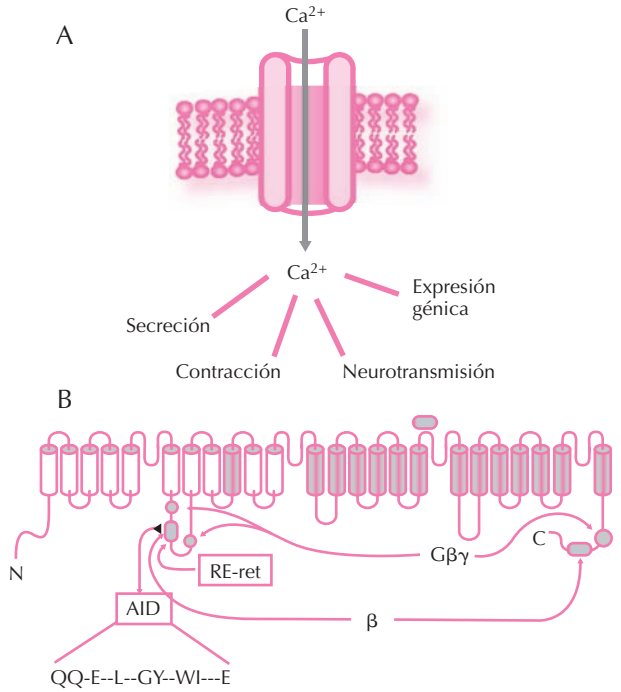


Figura 66.10. Canales de calcio: *A*) Representación esquemática de un canal de calcio y las funciones celulares que este ion regula. *B*) Esquema de una proteína de canal de calcio en el que se representan las hélices y el número de veces que atraviesan la membrana.

tanto, la excitabilidad de la membrana. Éste es el caso de la acetilcolina, cuya acción a través de los receptores muscarínicos o nicotínicos está mediada por receptores relacionados con canales iónicos.

En el sistema endocrino, la regulación y la función de los canales de calcio es importante en las respuestas hormonales. Ejemplo de esta regulación lo constituyen la tirotropina (TSH), que es capaz de movilizar el Ca^{2+} intracelular y regular los canales de Ca^{2+} para inducir la salida de yodo del tirocito. En células de la granulosa ovárica se ha descrito la existencia de los dos tipos de canales de Ca^{2+}, dependientes e independientes del voltaje, cuya regulación por la LH y progesterona es fundamental en la fisiología del ovario.

Los canales de calcio sensibles al voltaje (VSCC) se encuentran en la membrana plasmática de células musculares, neuronas y células gliales (Fig. 66.10*B*). Estos canales regulan la entrada de calcio a la célula y median funciones fisiológicas, tales como el crecimiento neuronal, la regulación enzimática, la expresión génica y la salida de neurotransmisores de los terminales nerviosos.

Los VSCC se clasifican según sus propiedades electrofisiológicas y farmacológicas en tipos L, T, N, P/Q y R. Los VSCC son proteínas compuestas por una *subunidad α 1*, la cual forma el poro, y unidades accesorias α 2/δ y β.

El canal tipo L expresado en el sistema nervioso es activado por potenciales de alto voltaje. Está formado por una subunidad α 1D que forma el poro y las subunidades α 2- δ, β y γ regulatorias y de anclaje. Las subunidades α1, β y γ son codificadas por genes separados, mientras que las subunidades α 2 y δ son producto de la proteólisis de un precursor mayor codificado por un solo gen. Las subunidades α1 y β están fuertemente unidas y se las ha relacionado con la regulación de la actividad del canal tipo L. *La subunidad γ* del receptor es una glucoproteína de 30-33 kD. *La subunidad δ* es de 24-33 kD.

El canal tipo N es activado por potenciales de alto voltaje. Ha sido descrito sólo en células de origen neuronal. El canal de calcio N participa en la excitabilidad de membrana, el crecimiento axonal, la migración neuronal y la salida de neurotransmisores. Consiste en una subunidad 1B de 230 kD, α2/δ de 150 kD, β3 de 57 kD y un polipéptido de 94 kD que no se encuentra en el canal tipo L.

También existen canales de calcio activados por ligandos. Los receptores ionotrópicos son sensibles a agonistas tales como el NMDA y kainato, los cuales inducen su apertura. La activación de los canales regulados por los receptores del NMDA ha sido asociada a fenómenos de plasticidad sináptica y muerte celular. Los receptores metabotrópicos median la acción de los canales iónicos por mecanismos dependientes de proteínas que unen GTP, con formación de IP_3 y DAG, lo cual moviliza calcio de depósitos intracelulares.

En resumen, los canales de calcio sensibles a voltaje son proteínas transmembrana que se encuentran ampliamente distribuidas en diferentes tipos celulares excitables y no excitables. Corresponden a la principal vía de entrada de calcio en el músculo cardíaco y el músculo liso, participan también en la salida de neurotransmisores desde células endocrinas y neuronas sensitivas, así como en procesos de degeneración axonal.

RECEPTORES NUCLEARES

Pequeñas moléculas lipofílicas como las hormonas esteroideas y tiroideas o las formas activas de las vitaminas liposolubles (la 1,25 dihidroxi-vitamina D_3 y los retinoides), juegan un papel fundamental en procesos de crecimiento, desarrollo, diferenciación, metabolismo y morfogénesis de los animales superiores y el ser humano. Las acciones de estos compuestos están mediadas a través de su unión a receptores intracelulares, que tras la asociación con sus correspondientes ligandos actúan como factores de transcripción regulando la expresión de genes específicos.

Durante la última década se han identificado otras proteínas que junto con los receptores citados forman la denominada "superfamilia de receptores nucleares". En la Tabla 66.1 se presenta la lista de receptores nucleares de mamíferos y sus ligandos. Como se puede observar, para muchos receptores nucleares existen diferentes variantes que están codificadas por genes distintos y que van a dar lugar a diferentes isoformas. Las distintas variantes de un receptor nuclear se pueden expresar de forma diferencial

Tabla 66.1 Subfamilias de los receptores nucleares de mamíferos

	Receptor	Subtipo	Nombre	Ligando	Elemento de respuesta	Manómero (M) Homodímero (D) Heterodímero (H)
Clase I	TR	α, β	Receptor de hormonas tiroideas	Triyodotironina (T_3)	Pal, DR-4, IP	H
	RAR	α, β, γ	Receptor de ácido retinoico	Ácido retinoico (todo-*trans* y 9-*cis*)	DR-2, DR-5 Pal, IP	H
	VDR		Receptor de vitamina D	1-25$(OH)_2$ vitamina D_3	DR-3, IP-9	H
	PPAR	α, β, γ	Receptor activado por los proliferadores de peroxisomas	Benzotrieno B4. Wy14.643 Eicosanoides Tiazolidinadionas (TZDs) 15-desoxi-12, 41-prostaglandina J_2 Ácidos grasos poliinsaturados	DR-1	H
	PXR		Receptor X de pregnanos	Pregnanos. Esteroides C21	DR-3	H
	CAR/MB67	α, β	Receptor constitutivo de androstanos	Androstanos. 1,4-bis [2-(3,5-dicloropiro-doxil-benceno	DR-5	H
	LXR	α, β	Receptor X hepático	Oxisteroles	DR-4	H
	FXR	β	Receptor X de farnesoides	Ácidos biliares	DR-4, IR-1	H
	RevErb	α, β	ErbA reverso		DR-2 hemisitio	M, D
	RZR/ROR	α, β, γ	Receptor Z de retinoides/receptor huérfano relacionado con el del ácido retinoico	Receptor huérfano	Hemisitio	M
	UR		Receptor ubicuo	Receptor huérfano	DR-4	H
Clase II	RXR	α, β, γ	Receptor X de retinoides	Ácido 9-*cis* retinoico, ácido docohexanoico	Pal, DR-1	D
	COUP-TF	α, β, γ	Factor de transcripción promotor de la ovalbúmina de pollo	Receptor huérfano	Pal, DR-1	D, H
	HNF-4	α, β, γ	Factor nuclear 4 de hepatocitos	Ácidos grasos(?)	DR-1, DR-2	D
	TLX		Receptor relacionado con el gen Tailles	Receptor huérfano	DR-1, hemisitio	M, D
	PNR		Receptor nuclear específico de fotorreceptores	Receptor huérfano	DR-1, hemisitio	M, D
	TR2	α, β	Receptor testicular	Receptor huérfano	DR-1 a DR-5	D, H
Clase III	GR		Receptor de glucocorticoides	Glucocorticoides	Pal	D
	AR		Receptor de andrógenos	Andrógenos	Pal	D
	PR		Receptor de progesterona	Progestinas	Pal	D
	ER	α, β	Receptor de estrógenos	Estradiol	Pal	D
	ERR	α, β, γ	Receptor relacionado con el receptor de estrógenos	Receptor huérfano	Pal, hemisitio	M, D
Clase IV	NGFI-B	α, β, γ	Clon B inducido por el NGF	Receptor huérfano	Pal, DR-5	M, D, H
Clase V	SF-1/FTZ-F1	α, β	Factor esteroidogénico 1/ Factor Fushi Tarazu 1	Oxisteroles	Hemisitio	M
Clase VI	GCNF		Factor nuclear de células germinales	Receptor huérfano	DR-0	D

en diferentes tipos celulares y en distintos momentos del desarrollo ontogénico, lo que sugiere que podrían tener funciones diferentes, aunque complementarias. La mayoría de los genes de los receptores nucleares ha sido inactivada en el ratón por técnicas de recombinación homóloga, y los fenotipos obtenidos demuestran la existencia de funciones específicas, así como en algunos casos un cierto grado de redundancia mediante la cual se asegura que algunas de las funciones de una forma de receptor puedan ser asumidas por otras formas en su ausencia. También puede observarse en la Tabla 66.1 que para muchos de los receptores no existe un ligando conocido, por lo que se les denomina "receptores huérfanos". Sin embargo, algunos de estos huérfanos han sido "adoptados" recientemente, ya que se han identificado los ligandos de algunos de ellos, y se ha demostrado que productos del metabolismo lipídico tales como derivados del colesterol, ciertos ácidos grasos, derivados de prostaglandinas, leucotrienos o incluso los ácidos biliares pueden regular la expresión génica a través de su unión a receptores nucleares. Estos ligandos, a diferencia de las hormonas clásicas, se originan intracelularmente como producto del metabolismo, lo que explica por qué la experimentación fisiológica no había identificado su papel como reguladores de receptores nucleares. Este hecho ha conducido al descubrimiento de nuevas respuestas hormonales y al concepto de la "endocrinología a la inversa", en la cual la caracterización del receptor precede al estudio de su función fisiológica.

Mecanismo de acción de los receptores nucleares

Algunos receptores, como el de los glucocorticoides, en ausencia de ligando se encuentran asociados a otras proteínas, entre ellas la proteína de choque térmico Hsp90, que lo retienen en el citoplasma. Tras la unión del ligando, el receptor sufre un cambio conformacional por el cual se disocia del complejo citoplasmático y es transportado al núcleo. No se puede excluir que los receptores de esteroides sean de localización tanto citoplásmica como nuclear con un equilibrio núcleo-citoplásmico desplazado hacia el citoplasma en el caso de los glucocorticoides y posiblemente la vitamina D, y hacia la fracción nuclear en el caso de los esteroides gonadales. Sin embargo, los receptores de hormonas tiroideas son de localización nuclear en ausencia de hormona, y lo mismo ocurre con los receptores de ácido retinoico y algunos receptores "huérfanos". En la Figura 66.11 se presenta un esquema del mecanismo de acción de los receptores nucleares en el que se muestran los dos modelos: en un caso los receptores citoplasmáticos se transportarían al núcleo tras la unión del ligando, y en el segundo caso los receptores estarían ya en el núcleo en ausencia del ligando. Los complejos hormona-receptor se unirían a secuencias específicas de ADN, los denominados "elementos de respuesta hormonal" o HRE y, como consecuencia, se produciría un cambio en la velocidad de transcripción de los genes que contienen dichos elementos. En algunos casos, el ligando activo entra en la célula

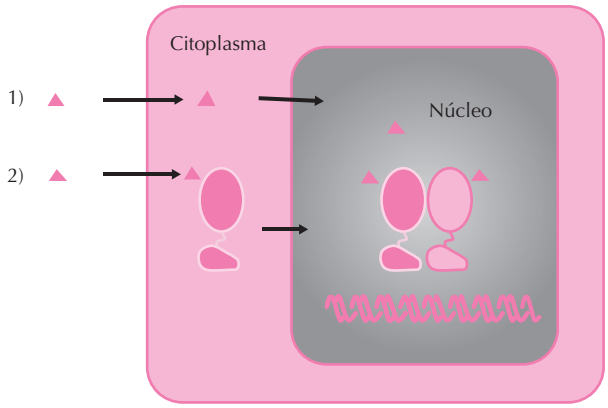


Figura 66.11. *Mecanismo de acción de los receptores nucleares.* 1) La hormona o ligando entra en la célula y se une al receptor que se encuentra en el núcleo uniéndose a "elementos de respuesta" (HRE) localizados en regiones reguladoras de sus genes diana. 2) Algunos receptores se encuentran en el citoplasma, y la unión del ligando produce su translocación al núcleo. Los receptores regulan la transcripción uniéndose, generalmente como dímeros, a sus HRE.

y se une al receptor, mientras que en otros casos es un precursor del ligando el que se transformaría en el ligando activo dentro de la célula diana. Este sería el caso de la tiroxina (T_4), que se desyoda por la acción de enzimas específicas para dar lugar a la triyodotironina (T_3), cuya afinidad por el receptor de hormonas tiroideas (TR) es mucho mayor. Como hemos indicado, algunos ligandos recientemente identificados, que son productos del metabolismo celular, pueden producirse intracelularmente y unirse a sus receptores en la misma célula en la que son sintetizados.

Dominios funcionales de los receptores nucleares

Los receptores nucleares tienen una estructura modular, y están formados por diferentes regiones que se corresponden con dominios funcionales autónomos. Un receptor nuclear típico contiene un extremo N-terminal (A/B), un dominio de unión a ADN (DBD) o región C, una región bisagra D, y una región E/F carboxiterminal que contiene el dominio de unión al ligando (LBD) (Fig. 66.12). Los receptores nucleares también contienen dos dominios de activación transcripcional, un dominio de activación transcripcional independiente del ligando (AF-1), que se encuentra en la región A/B, y un dominio de activación transcripcional dependiente del ligando (AF-2), localizado en el extremo C-terminal del LBD.

La región A/B. Esta región moduladora es la más variable, y en muchos casos contiene el dominio AF-1. En algunos receptores, residuos localizados en esta región son dianas de fosforilación por diferentes quinasas. Un caso interesante es el del receptor de estrógenos α (ERα), que se fosforila por acción de la MAPK en la serina 118 de

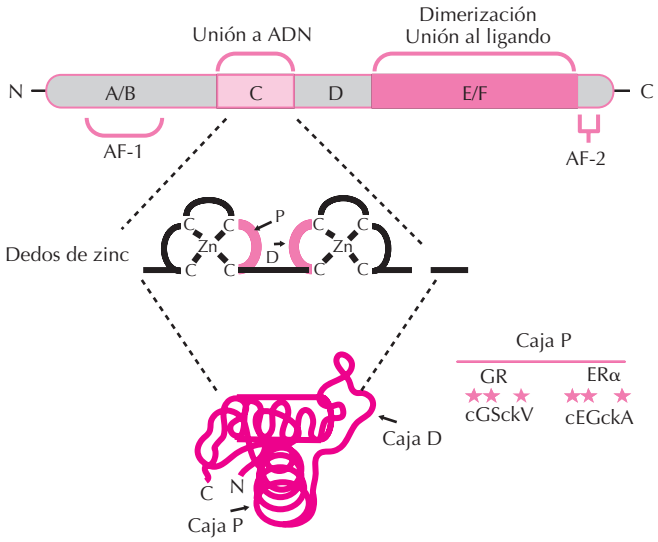


Figura 66.12. *Representación esquemática de un receptor nuclear.* Los receptores están compuestos de diferentes dominios funcionales. La región amino-terminal (A/B) contiene el dominio AF-1 de activación transcripcional dependiente de ligando. La región C contiene el dominio de unión a ADN (DBD). Una región bisagra (D) conecta el DBD con la región A/F que contiene el dominio de unión al ligando (LBD) y la superficie de dimerización. En la porción carboxiterminal del LBD se encuentra el dominio de activación transcripcional dependiente de ligando (AF-2). En la parte inferior de la figura se representa un diagrama del DBD formado por dos "dedos de zinc" y con estructura de dos hélices alfa perpendiculares entre sí en la que se muestra la posición de las cajas P y D. En la derecha de la figura se representa la secuencia de la caja P en el receptor de glucocorticoides (GR) y de estrógenos (ER) con asteriscos en los aminoácidos conservados en los receptores de esteroides y en el resto de los receptores nucleares, respectivamente.

este dominio. Esta fosforilación hace que el receptor sea transcripcionalmente activo incluso en ausencia de ligando, y puede jugar un papel importante en células como las de cáncer de mama que dependen del ER para su proliferación y en las que la vía Ras/MAPK se encuentra estimulada constitutivamente.

El dominio de unión a ADN (DBD, DNA binding domain). El dominio C es el que muestra mayor homología y está compuesto de 2 "dedos de zinc", en los que un átomo de zinc coordina tetrahédricamente cuatro cisteínas, y de una extensión carboxiterminal que contiene las denominadas cajas A y T (Fig. 66.12). El DBD está formado por dos hélices α y, a través de la primera, los receptores se unen con alta afinidad al surco mayor del ADN y reconocen secuencias específicas denominadas "elementos de respuesta a hormonas" o HRE.

La secuencia de la caja P, localizada en la base del primer dedo de zinc en el extremo de la primera hélice α (Fig. 66.12), permite dividir a los receptores nucleares en dos grandes subfamilias que reconocen dos tipos de HRE diferentes. La primera de ellas está compuesta por los receptores de glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos y progesterona que tienen la caja P idéntica entre ellos, y en la segunda estarían incluidos el resto de los receptores de hormonas y vitaminas, así como diferentes receptores "huérfanos". En el segundo dedo de zinc existe la denominada caja D, que es diferente entre los distintos miembros de las diferentes subfamilias de los receptores y que interviene en la dimerización y en el reconocimiento del espaciamiento dentro de las dos partes de los HRE (Fig. 66.12).

El dominio D. Esta región sirve como bisagra entre el DBD y el LBD, permitiendo la rotación del DBD. En muchos receptores contiene una señal de localización nuclear, así como residuos que, aunque no forman parte de la superficie de interacción con los correpresores, son necesarios para la unión de éstos al receptor.

El *dominio de unión al ligando (LBD)*. El LBD, además de ser la zona de unión al ligando, media la dimerización de los receptores, la unión con proteínas de choque térmico y, en algunos casos, la represión transcripcional. El dominio E/F está bien conservado en dos regiones: el motivo τι y el motivo de activación transcripcional AF-2. También está conservada la estructura general de los LBD, que están formados por 12 hélices α, numeradas desde H1 a H12, con una vuelta β entre H5 y H6. El ligando se acomoda en una cavidad hidrofóbica haciendo contacto con diferentes residuos contenidos en diferentes hélices. Se ha resuelto la estructura cristalina de diferentes receptores tanto vacíos como ocupados, y se ha podido observar que la unión del ligando produce un cambio conformacional en el receptor que adquiere una estructura más compacta, debida sobre todo al cambio de posición de la H12 que contiene el dominio AF-2. Esta hélice se proyecta hacia fuera en el receptor vacío, pero tras la unión del ligando cambia de posición y se empaqueta estrechamente con las hélices 3 y 4.

Elementos de respuesta a hormonas (HRE)

Los HRE son sitios específicos de unión de alta afinidad de los receptores y se encuentran generalmente localizadas en la zona 5′ flanqueante del gen regulado. Los HRE se encuentran en muchas ocasiones en la vecindad del promotor dentro de las primeras -200 a-300 pares de bases con respecto al sitio de inicio de la transcripción, aunque en algunos casos están a varias kilobases de distancia. La secuencia básica de reconocimiento de los receptores está formada por 6 pares de bases, y existen dos motivos consenso: la secuencia AGAACA reconocida por los receptores de esteroides (excepto el ER) que tienen la misma caja P, y la secuencia AGGTCA al que se unen el resto de los receptores de la superfamilia. Los elementos de respuesta están generalmente compuestos de dos copias de estas secuencias, aunque excepcionalmente algún receptor "huérfano" reconoce una secuencia AGGTCA no repetida, aunque precedida de una zona rica en nucleótidos A y T (Fig. 66.13). Los receptores de esteroides se unen a palíndromos de la secuencia AGAACA separados por 3 nucleótidos, con la excepción de ER, que reconoce el motivo consenso AGGTCA con la misma configuración. En cambio, los receptores

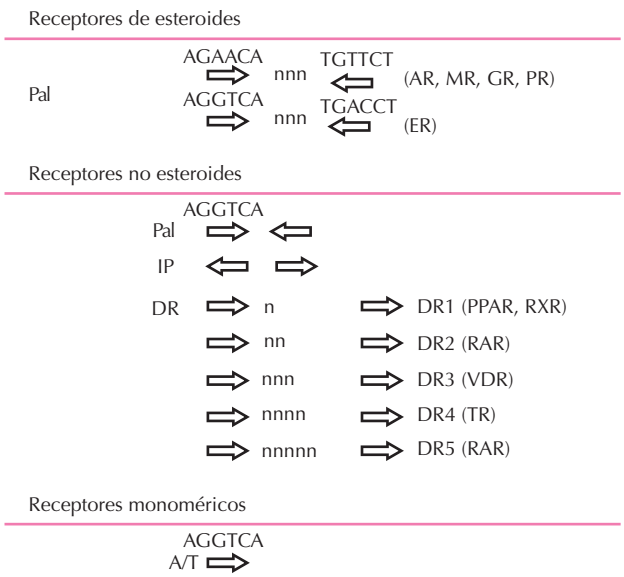


Figura 66.13. *Composición de los HRE.* Se muestran las secuencias de los HRE formados en el caso de los receptores de esteroides, excepto el receptor de estrógenos, de un palíndromo (Pal) de la secuencia AGAACA espaciada por tres nucleótidos (n) no conservados. El receptor de estrógenos reconoce la misma configuración de la secuencia AGGTCA. Los receptores no esteroideos se unen a HRE formados por palíndromos (pal), palíndromos invertidos (IP) o repeticiones directas (DR) de esta última secuencia separada por un número variable de nucleótidos. El espaciamiento confiere especificidad para los receptores que se indican. Una secuencia AGGTCA rica en nucleótidos A y T en su región 5´ sirve de HRE para los receptores monoméricos.

no esteroideos pueden unirse a HRE formados por palíndromos (Pal), palíndromos invertidos (IP) o repeticiones directas (DR) de esta misma secuencia consenso. Así, a elementos constituidos por DR separadas por 3, 4 o 5 nucleótidos (DR3, DR4 y o DR5) se unen con mayor afinidad a los receptores de vitamina D, hormonas tiroideas y ácido retinoico (VDR, TR y RAR), respectivamente. En cambio, un DR1 actúa como elemento de respuesta para el RXR y el PPAR. Los HRE de los diferentes receptores clásicos y huérfanos han sido incluidos en la Tabla 66.1.

Monómeros, dímeros y heterodímeros

Aunque algunos receptores nucleares son monoméricos, la mayoría se une a los HRE como dímeros. Los receptores monoméricos utilizan la extensión carboxiterminal del DBD para aumentar los contactos con el ADN y estabilizar la unión al HRE. En el caso de los dímeros, cada monómero reconocería la mitad del palíndromo o de la repetición del elemento de respuesta. La región E contiene una serie de heptadas hidrofóbicas, es decir, una secuencia en la que el séptimo aminoácido es de naturaleza hidrofóbica, a través de la cual interaccionan los monómeros de los receptores. Además de este fuerte dominio de dimerización también existen secuencias en el DBD que colaboran en la formación de los dímeros.

El homodímero es la forma activa de los receptores de esteroides. Sin embargo, muchos receptores se unen a los HRE preferentemente en forma de heterodímeros (véase la Tabla 66.1). En el caso de los heterodímeros, el receptor X de retinoides (RXR) sirve de pareja promiscua para todos los demás receptores. La heterodimerización con el RXR aumenta no solamente la afinidad de los receptores por el HRE, sino también su actividad transcripcional, y las formas heterodiméricas son las formas biológicamente activas. La capacidad de los heterodímeros para unirse a palíndromos, palíndromos invertidos y repeticiones directas indica que los DBD de los receptores tienen que ser capaces de rotar con respecto a los LBD que se encuentran unidos a través de las heptadas hidrofóbicas (Fig. 66.14), lo que se consigue gracias a la estructura del dominio D o bisagra. En el caso de la unión de un heterodímero a una DR, el RXR generalmente se coloca a la izquierda, mientras que su pareja ocupa la posición 3′ del HRE (Fig. 66.14). Esta polaridad es importante para la activación transcripcional. Así, el heterodímero RXR/RAR es activo cuando se une a un DR2 o un DR5, pero no cuando se une a un DR1 en el que la polaridad del heterodímero está invertida y el RXR se encuentra a la derecha.

El RXR juega, pues, un papel crucial en la regulación de la transcripción por los receptores nucleares. Esta proteína puede formar homodímeros y, en presencia de su ligando, el ácido 9-*cis*-retinoico, regular la expresión génica a través de sus propios HRE, pero también puede regular la respuesta transcripcional a otros ligandos, como las hormonas tiroideas, el ácido todo-*trans*-retinoico, la vitamina D, etc. a través de la heterodimerización con sus receptores.

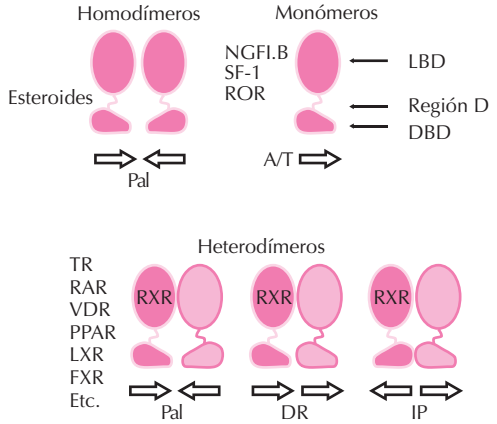


Figura 66.14. *Unión de los receptores a los HRE.* Los receptores nucleares pueden unirse al ADN como homodímeros, monómeros o heterodímeros con el receptor RXR. Para poder unirse a palíndromos (pal), palíndromos invertidos (IP) y repeticiones directas (DR), los DBD de los receptores tienen que girar con respecto a los LBD, lo que ocurre gracias a la flexibilidad del dominio bisagra D.

Mecanismos de regulación de la transcripción por los receptores nucleares

Activación transcripcional dependiente del ligando

La ocupación de los receptores nucleares por el ligando conduce a la activación de los genes que contienen los HRE. Para esta activación son necesarios los denominados factores "coactivadores", que por sí mismos no se unen al ADN, pero que conectan los factores de transcripción con la maquinaria basal de transcripción. En la célula, el ADN se encuentra de forma altamente empaquetada en la cromatina. En estas condiciones, la transcripción se encuentra dificultada, y los sitios de unión de los factores basales de transcripción pueden ser inaccesibles. Existen dos mecanismos principales para aliviar este bloqueo transcripcional: i) la modificación covalente de las colas de las histonas y ii) la disrupción de los nucleosomas por la acción de los denominados complejos remodeladores de cromatina dependientes de ATP.

En cuanto al primer mecanismo, es bien conocido que la acetilación de histonas produce descompactación de la cromatina y da lugar a una mayor accesibilidad de factores a los promotores y a la activación de la transcripción. Los niveles de acetilación de histonas están determinados por la actividad de acetiltransferasas (HAT), que transfieren grupos acetilos a lisinas situadas en las colas de las histonas. Las histonas desacetilasas (HDAC) eliminan estos grupos, causando hipoacetilación de las histonas, compactación de la cromatina y represión transcripcional. Recientemente se ha demostrado que la metilación de argininas en las colas de histonas a través de la acción de histonas metiltransferasas está asociada con activación transcripcional, mientras que la metilación de lisinas produce represión.

Los complejos remodeladores de cromatina están formados, junto con otras proteínas, por una subunidad que tiene actividad de ATPasa. Estos complejos utilizan la energía que se produce en la hidrólisis del ATP para producir un cambio en la posición del octámero de histonas con respecto al ADN, lo que facilita también la unión de factores cuyos sitios de unión no estaban expuestos en los nucleosomas. Se han identificado diferentes complejos de coactivadores que interaccionan con los receptores nucleares de forma dependiente del ligando, y que son esenciales para la activación de la transcripción por estos factores. El cambio conformacional que ocurre en los receptores tras la unión del ligando (y que, como se ha mencionado, implica fundamentalmente el reposicionamiento de la H12 que contiene el dominio de activación transcripcional dependiente del ligando AF-2) permite la formación de una superficie de interacción para la unión de los coactivadores. Esta superficie está constituida por un surco, del que forman parte residuos de la H12, así como de las H3 y H4 contenidas en el dominio conservado τι.

El primer coactivador de receptores nucleares clonado fue el SRC-1 (*steroid receptor coactivator 1*). Esta proteína forma parte, junto con otros dos miembros, de la familia de coactivadores p160. Estos coactivadores tienen un dominio central de interacción con los receptores que contiene tres copias del motivo LxxLL, donde L es leucina y x un aminoácido cualquiera. Un residuo conservado de ácido glutámico presente en la H12 de los receptores, así como un residuo de lisina presente en la H3 también conservado en toda la superfamilia, establecen contactos directos con las leucinas 1 y 5 del motivo LxxLL de los coactivadores, formando una estructura que orienta y posiciona al coactivador en el surco formado en el receptor tras la unión del ligando. Todas estas interacciones proteína-proteína permiten que la unión del ligando produzca el reclutamiento de complejos que contienen enzimas que causan la acetilación y la metilación local de las histonas de los promotores que contienen los HRE a los que están unidos los receptores nucleares.

Los receptores nucleares también reclutan al promotor, regulando los factores remodeladores de cromatina dependientes de ATP. Se requiere la presencia de la subunidad con actividad ATPasa para la activación dependiente del ligando por varios receptores nucleares, y se ha demostrado recientemente la existencia de interacciones directas entre los receptores y otros componentes de estos complejos. Existe un tercer tipo de coactivadores que se reclutan al receptor nuclear tras la unión del ligando. Estos coactivadores forman parte del complejo denominado TRAP (proteínas asociadas al TR) o DRIP (proteínas que interaccionan con el VDR), que es análogo al complejo transcripcional de levaduras denominado Mediator.

Represión transcripcional en ausencia de ligando

Además de la activación transcripcional dependiente del ligando, se ha demostrado que algunos receptores, entre

los que se encuentran el TR y el RAR, en ausencia del ligando reprimen activamente la transcripción de genes que contienen HRE. Esta represión se debe a que los receptores vacíos, que se encontrarían unidos al ADN, interaccionan con los denominados "correpresores". Los dos correpresores más conocidos son el NCoR (correpresor nuclear) y el SMRT (mediador del silenciamiento por TR y RAR). El dominio del receptor que interacciona con los correpresores está formado por regiones que se solapan parcialmente con las que participan en la unión con los coactivadores, por lo que la unión al receptor de ambos tipos de factores es mutuamente excluyente. La unión del ligando y el reposicionamiento de la H12 desencadenan la liberación de los correpresores y permiten la unión de los coactivadores. Por tanto, el efecto de los antagonistas de los receptores de estrógenos o andrógenos, de amplia utilización clínica en el tratamiento de los tumores dependientes de hormonas, es debido no solamente a la inhibición de los efectos de las hormonas naturales, sino a que además transforman a sus receptores en represores transcripcionales.

En la célula existen complejos preformados de gran tamaño que contienen los correpresores, las HDAC y otros componentes de función aún no bien conocida. Estos complejos se unen a los receptores vacíos, producen la desacetilación de las histonas en las regiones cercanas a los HRE y causan compactación de la cromatina y consecuentemente la represión de la transcripción de los genes diana. Así pues, el mecanismo de regulación de la transcripción de genes que contienen HRE por los receptores nucleares sería el siguiente: los receptores en ausencia de ligando o unidos a un antagonista reprimen la transcripción a través del reclutamiento de complejos correpresores con actividad desacetilasa, lo que causa la compactación de la cromatina y la represión de la transcripción. La unión de un agonista produce la liberación de estos complejos y el reclutamiento de complejos coactivadores. Algunos de estos complejos poseen actividad acetilasa y metiltransferasa, otros tienen actividad remodeladora de los nucleosomas y otros pueden interaccionar directamente con la maquinaria basal de transcripción. El reclutamiento de estos complejos posiblemente de forma ordenada y secuencial al promotor de los genes diana altera la estructura permitiendo su descompactación y la activación de la transcripción (Fig. 66.15).

Represión transcripcional dependiente del ligando

Los receptores nucleares pueden también reprimir la transcripción de forma dependiente del ligando. Son en particular importantes los mecanismos de autoinhibición implicados en la síntesis hormonal. Así, los glucocorticoides regulan negativamente la expresión del gen de la pro-opiomelanocortina (POMC), uno de cuyos productos es la ACTH (corticotropina), que estimula la síntesis de los esteroides adrenales. De la misma forma, las hormonas tiroideas tiroxina y triyodotironina inhiben la transcripción del gen de la tirotropina (TSH), que a su vez estimula el tiroides. En los promotores de la POMC y de la subunidad β de la TSH existen los denominados HRE "negativos", que median la acción inhibidora de los glucocorticoides y las hormonas tiroideas respectivamente. Los mecanismos moleculares por los que los receptores nucleares inhiben la transcripción a través de su unión a los HRE "negativos" aún no están bien definidos.

Aparte de este mecanismo activo de represión transcripcional existen mecanismos adicionales que podemos

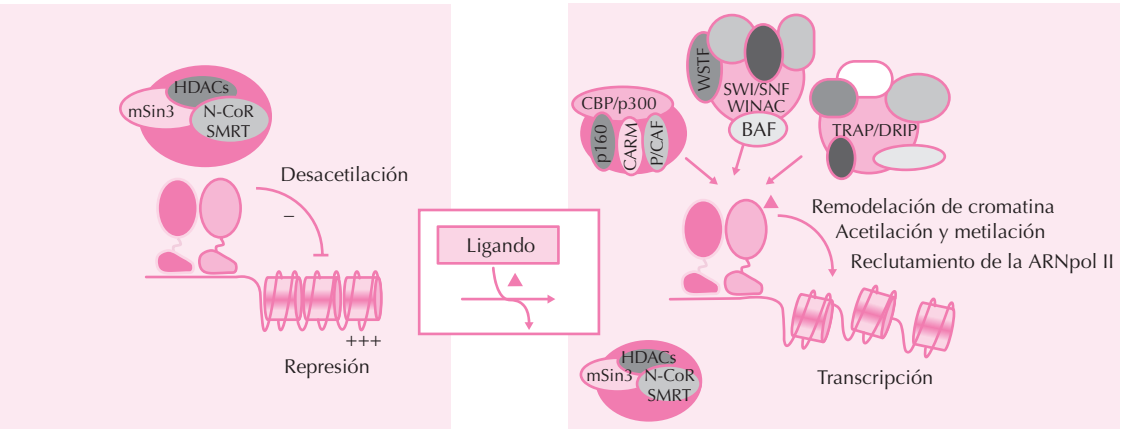


Figura 66.15. *Modelo de regulación de la transcripción por los receptores nucleares.* Algunos receptores vacíos se comportan como represores transcripcionales por estar unidos a correpresores (NcoR o SMRT) que se encuentran en complejos que contienen desacetilasas de histonas (HDAC) que compactan la cromatina. La unión de un ligando agonista permite la liberación de estos complejos y el reclutamiento de diferentes complejos de coactivadores. Los complejos CBP/p160/pCAF/CARM poseen actividad acetilasa y metilasa de histonas; SWI/SNF o WINAC son complejos remodeladores de cromatina dependientes de ATP y el complejo TRAP/DRIP reclutaría el holoenzima de la ARN polimerasa II al promotor. El reclutamiento de los complejos coactivadores produciría descompactación de la cromatina y activación transcripcional.

denominar pasivos por los que los ligandos de los receptores nucleares causan una inhibición de la transcripción. Uno de ellos proviene del hecho de que los receptores actúen en forma de dímeros. Así, la dimerización de un receptor funcional con receptores mutados o truncados puede dar origen a la formación de dímeros inactivos que no se unen a ADN o que aunque se unan, son transcripcionalmente inactivos. En el caso de los receptores que forman heterodímeros, un receptor inactivo puede inhibir la acción no solamente de su receptor nativo, sino también de otros receptores que comparten la misma pareja heterodimérica. Este tipo de mecanismos de competición por unión al HRE y/o por otro receptor puede ser la causa molecular de la denominada "actividad dominante negativa" del oncogén v-erbA o de otros receptores mutados que inhibirían la acción del receptor de hormonas tiroideas nativo.

La inhibición transcripcional causada por los receptores nucleares puede también producirse por interferencia debida a la superposición del HRE con otros elementos del ADN que unen otros activadores transcripcionales. En este caso, la unión del complejo hormona-receptor al ADN desplazaría a otros factores de transcripción de sus sitios de unión. La inhibición de la expresión del gen de la subunidad α de la gonadotropina coriónica por glucocorticoides parece deberse a la competición entre el receptor y la proteína que media la inducción del AMPc por unión a secuencias superpuestas en el promotor.

Por último, en otros casos se ha demostrado que los receptores nucleares pueden inhibir respuestas transcripcionales de genes que no contienen un HRE a través de la regulación de la actividad de los factores de transcripción que se unen a otros elementos del promotor regulado, un mecanismo al que se denomina "transrepresión". En este caso, la inhibición se produciría por interacciones directas proteína-proteína con otros factores de transcripción y/o por competición por coactivadores comunes, como el CBP/p300, que se requieren para la activación de la transcripción por ambos. Por ejemplo, diferentes ligandos de receptores nucleares reprimen la expresión de genes que contienen sitios de unión para el complejo AP-1 (Jun y Fos) que parecen jugar un papel fundamental en los procesos de proliferación celular. Muchos de los efectos antiproliferativos y diferenciadores de los glucocorticoides y otras hormonas esteroideas, así como de los retinoides, podrían implicar este mecanismo de antagonismo transcripcional. Otro importante caso de antagonismo transcripcional sería el que ocurre entre el receptor de glucocorticoides y el factor de transcripción NF-κB. Los glucocorticoides reprimen la activación por las citoquinas inflamatorias de genes que contienen sitios de unión para estos factores, lo que parece jugar un papel fundamental en las acciones antiinflamatorias de estas hormonas.

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos: SERM

Se han desarrollado los denominados SERM (moduladores selectivos de los receptores de estrógenos), con efectos antiestrogénicos de gran interés farmacológico y clínico en algunos tejidos que, sin embargo presentan efectos agonistas en otros. Existen diferentes compuestos no esteroideos que pueden producir efectos selectivos dependiendo del tipo de tejido en el que ejercen su acción. Así, el tamoxifeno no actúa como un antagonista puro del receptor de estrógenos, y mientras que inhibe el crecimiento del cáncer de mama, produce un aumento pequeño pero significativo en la incidencia del cáncer de endometrio. Más recientemente se ha utilizado otro SERM, como el raloxifeno, que no sólo disminuye el cáncer de endometrio, sino que también tiene efectos beneficiosos sobre la osteoporosis o sobre la función vascular.

La forma de explicar las acciones específicas de tejidos de los SERM que les permiten actuar como estrógenos en algunos tejidos y como antiestrógenos en otros se basa en el reclutamiento de coactivadores y correpresores distintos en los diferentes tejidos que tienen mucho que ver con los fenómenos que acabamos de estudiar.

La existencia de las dos isoformas de los ER (α y β) ha creado además la oportunidad de obtener ligandos específicos. Sería posible, por ejemplo, el desarrollo de un antagonista específico del ERα para prevenir el cáncer de mama, o de un agonista específico del ERβ con efectos beneficiosos sobre el sistema nervioso.

Defectos genéticos de los receptores nucleares

Diversas enfermedades están asociadas con defectos en la función de los receptores nucleares. Así, se ha demostrado la existencia de defectos genéticos en el receptor de vitamina D en casos de raquitismo hipocalcémico tipo II con resistencia a esta vitamina (VDRR). Este síndrome es causado por mutaciones puntuales o deleciones en el VDR que afectan a la unión al ligando o al ADN. Recientemente se ha detectado una mutación en el ácido glutámico del dominio AF-2 del VDR implicado en el reclutamiento de coactivadores en pacientes con VDRR que cursa sin alopecia.

Uno de los síndromes más conocidos que implica un defecto en la respuesta a una hormona esteroidea es el síndrome de feminización testicular, también denominado AIS (síndrome de insensibilidad a andrógenos). En este síndrome, individuos que son genéticamente XY presentan una resistencia tisular a los andrógenos y un fenotipo femenino. En los últimos años se ha caracterizado una serie de defectos genéticos en este receptor que causan AIS.

Recientemente se han encontrado también mutaciones en otros receptores, como el PPARγ, que juega un importante papel en la diferenciación de los adipocitos. En una de ellas, localizada en el dominio AF-1, se produce un aumento de la sensibilidad a la insulina, mientras que la mutación de un residuo en el DBD está asociada a obesidad extrema. Por último, dos mutaciones en el LBD que afectan a la unión de coactivadores cursan con resistencia a la insulina e hipertensión. También existen resistencias primarias al cortisol que se heredan de forma autosómica

recesiva y en las que se han encontrado mutaciones puntuales o una pequeña deleción en el LBD que reducen la afinidad por los glucocorticoides. Estas formas de resistencia, además de causar diferentes síntomas, cursan con altos niveles de cortisol y ACTH.

Como se ha comentado previamente, algunos de los síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas se heredan con un patrón autosómico dominante. En este síndrome existen altos niveles de hormonas tiroideas que no reprimen la expresión de la tirotropina, así como diferentes grados de bocio, retraso mental, retraso en la maduración ósea y sordera. Estos defectos están asociados con mutaciones en el gen TRβ, y se ha estudiado un gran número de casos. En la gran mayoría existen mutaciones puntuales que se concentran en la misma región del LBD y que incluso son idénticas en diferentes familias. En muchos casos la afinidad por la hormona está poco afectada, pero las mutaciones afectan a menudo a la capacidad de heterodimerización o transactivación, habiéndose además observado en muchos casos un aumento de la unión de correpresores. Como se ha mencionado, estos receptores pueden actuar de forma dominante negativa, interfiriendo en la actividad transcripcional del receptor nativo. Esta actividad podría explicar el hecho de que estas resistencias hormonales se hereden de forma dominante y tengan manifestaciones clínicas incluso en presencia del alelo β no mutado y de formas de receptor α normales.

BIBLIOGRAFÍA

Accili D, Arden KC. FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation. *Cell* 2004; 117:421-6.

Adams TE, McKern NM, Ward CW. Signalling by the type 1 insulin-like growth factor receptor: interplay with the epidermal growth factor receptor. *Growth Factors* 2004; 22:89-95.

Aranda A, Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expresión. *Physiological Reviews* 2001; 81:1269-1304.

Bockaert J, Pin JP. Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. *Embo J* 1999; 18:1723-9.

Catterall W. Functional subunit structure of voltage-gated calcium channels. *Science* 1991; 253:1499-1500.

Fern R, Ransom B, Waxman S. Voltage-gated calcium channels in CNS white matter: role in anoxic injury. *J Neurophysiol* 1975; 74:369-377.

Glass CK. Differential recognition of target genes by nuclear receptor monomers, dimers, and heterodimers. *Endocr Rev* 1994; 15:391-407.

Glick AB. TGFbeta1, back to the future: revisiting its role as a transforming growth factor. *Cancer Biol Ther* 2004; 3:276-83.

Guiguere V. Orphan nuclear receptors: from gene to function. *Endocr Rev* 1999; 20:689-725.

Gulbins E, Grassme H. Ceramide and cell death receptor clustering. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585:139-45.

Gutkind JS. The pathways connecting G protein-coupled receptors to the nucleus through divergent mitogen-activated protein kinase cascades. *J Biol Chem* 1998; 273:1839-42.

Kitamura T, Kahn CR, Accili D. Insulin receptor knockout mice. *Annu Rev Physiol* 2003; 65:313-32.

Kohout TA, Lefkowitz RJ. Regulation of G protein-coupled receptor kinases and arrestins during receptor desensitization. *Mol Pharmacol* 2003; 63:9-18.

Kolesnick R. Signal transduction through the sphingomyelin pathway. *Mol Chem Neuropathol* 1994; 21:287-97.

Le Roith D, Bondy C, Yakar S *et al*. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr Rev* 2001; 22:53-74.

Lee YJ, Amoscato AA. TRAIL and ceramide. *Vitam Horm* 2004; 67:229-55.

Massague J, Attisano L, Wrana JL. The TGF-beta family and its composite receptors. *Trends Cell Biol* 1994; 4:172-8.

McKenna NJ, O'Malley BW. Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. *Cell* 2002; 108:465-474.

Moras D, Gronemeyer H**.** The nuclear receptor ligand-binding domain: structure and function. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 384-391

Nakae J, Kido Y, Accili D. Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. *Endocr Rev* 2001; 22:818-35.

Pilz RB, Casteel DE. Regulation of gene expression by cyclic GMP. *Circ Res* 2003; 93:1034-46.

Richards JS. New signaling pathways for hormones and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate action in endocrine cells. *Mol Endocrinol* 2001; 15:209-18.

Robitaille R, Charlton M. Presynaptic calcium signals and transmitter release are modulated by calcium-activated potassium channels. *J Neurosci* 1992; 297-305.

Roskoski R, Jr. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319:1-11.

Schlessinger J. Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor. *Cell* 2002; 110:669-72.

Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113:685-700.

Snutch T, Reiner P. Ca2+ channels: diversity of form and function. *Curr Opin Neurobiol* 1992; 2:247-253.

Taylor SS, Yang J, Wu J *et al*. PKA: a portrait of protein kinase dynamics. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1697:259-69.

Wong RW, Guillaud L. The role of epidermal growth factor and its receptors in mammalian CNS. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15:147-56.

Yuste R, Katz L. Control of postsynaptic calcium influx in developing neocortex by exitatory and inhibitory neurotransmitters. *Neuron* 1991; 6:333-344.

Capítulo 67

Integración neuroendocrina

José Antonio Costoya y Víctor Arce

- Introducción
- La unidad hipotálamo-hipófisis
- Ejes neuroendocrinos. Regulación de la unidad hipotálamo-hipófisis
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El elevado grado de complejidad estructural y funcional que alcanzan algunos organismos pluricelulares hace necesaria la existencia de unos sistemas de control que coordinen las funciones de los distintos órganos y tejidos. Estos sistemas de control reciben el nombre de sistemas extrínsecos, en contraposición con los denominados sistemas intrínsecos, que son los que regulan de forma independiente la actividad de cada órgano. Los dos grandes sistemas extrínsecos de control de nuestro organismo son el sistema nervioso y el sistema endocrino. Ambos sistemas actúan de forma coordinada, ya que el sistema nervioso regula la actividad de múltiples órganos endocrinos y, a su vez, el sistema endocrino modula la actividad del sistema nervioso. La disciplina que estudia las relaciones entre los sistemas nervioso y endocrino o, más precisamente, la forma en la que el sistema nervioso regula la actividad del sistema endocrino, es la neuroendocrinología.

El ejemplo más característico (aunque no el único) de la interacción existente entre ambos sistemas lo constituye la denominada unidad hipotálamo-hipófisis. Esta unidad está constituida por el hipotálamo (una estructura cerebral que forma parte del sistema límbico) y por la hipófisis, la antiguamente denominada "glándula maestra" del sistema endocrino debido a que sus hormonas son las encargadas de regular la actividad del resto de órganos endocrinos. Básicamente, el funcionamiento de la unidad depende de la liberación, por parte del hipotálamo, de una serie de factores (hormonas) que, a través de un plexo vascular, alcanzan la hipófisis, estimulando o inhibiendo la secreción de hormonas hipofisarias (Fig. 67.1). Las hormonas hipotalámicas que regulan la función de la hipófisis reciben el nombre de hormonas hipofisiotrópicas, y el proceso mediante el cual estas hormonas son liberadas a la circulación recibe el nombre de neurosecreción. Sin embargo, el funcionamiento de la unidad es, en realidad, más complejo, debido a la existencia de una serie de sistemas de retroalimentación y al hecho de que algunas neuronas hipotalámicas liberan sus hormonas directamente a la circulación general, alcanzando por medio de ésta sus órganos diana, o proyectan sus axones hacia otras áreas del sistema nervioso central (SNC).

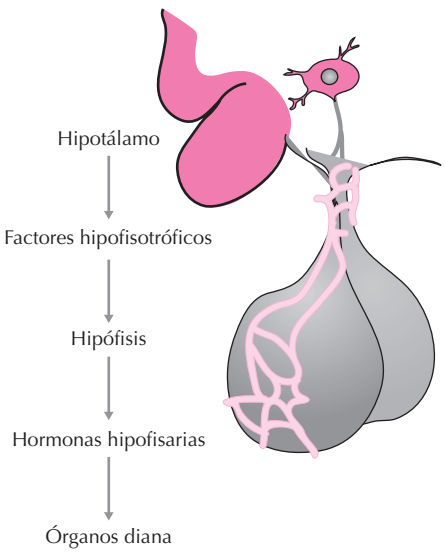


Figura 67.1. Estructura general de los ejes neuroendocrinos.

LA UNIDAD HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS

Anatomía y embriología de la hipófisis

La hipófisis es una pequeña glándula ovoide (su peso medio en el adulto es de unos 600 mg) situada en una depresión de la cara superior del hueso esfenoides que es la silla turca o fosa hipofisaria. El término hipófisis (del griego θπο, bajo, y φθειν, crecer, brotar) hace referencia a la relación anatómica que existe entre ésta y el hipotálamo, del cual parece estar suspendida por medio del tallo hipofisario. La hipófisis recibe también el nombre de glándula pituitaria (*glans pituita excipiens*), debido a que antiguamente se creía que era el órgano encargado de recoger el líquido ventricular o *pituita*. En el ser humano, la hipófisis se divide en dos porciones: una porción glandular o adenohipófisis y una porción neural o neurohipófisis (Fig. 67.2). La adenohipófisis o lóbulo anterior constituye aproximadamente el 80% del total de la glándula y se divide a su vez en dos partes, denominadas porción distal (*pars distalis*) y porción tuberal (*pars tuberalis*). La neurohipófisis está constituida por tres porciones: la porción nerviosa (*pars nervosa*) o lóbulo posterior, el infundíbulo y la eminencia media, que es el punto de unión entre hipotálamo e hipófisis. El conjunto del infundíbulo y la porción superior de la porción tuberal constituye el tallo hipofisario, que es la unión anatómica entre la hipófisis y el hipotálamo. En algunas especies se puede distinguir una tercera porción dentro de la adenohipófisis, denominada porción intermedia (*pars intermedia*) o lóbulo intermedio. Sin embargo, en el ser humano, la *pars intermedia* es una estructura rudimentaria que, al menos durante el período de vida posnatal, carece de importancia funcional.

Embriológicamente, la hipófisis se forma a partir de dos esbozos, uno de los cuales originará la adenohipófisis y otro la neurohipófisis. La adenohipófisis se desarrolla a partir de una evaginación ectodérmica del estomodeo, denominada bolsa de Rathke o bolsa adenohipofisaria, que es visible en embriones de 4 semanas. Posteriormente, la bolsa crece hacia el infundíbulo, a la vez que las células que la conectan con la cavidad bucal involucionan hasta formar el denominado canal estomodeoadenohipofisario, que finalmente desaparece. El esbozo que originará la neurohipófisis se origina a partir de un engrosamiento del suelo del diencéfalo.

Anatomía y embriología del hipotálamo

El hipotálamo es uno de los componentes subcorticales del sistema límbico. Se encuentra situado en la porción

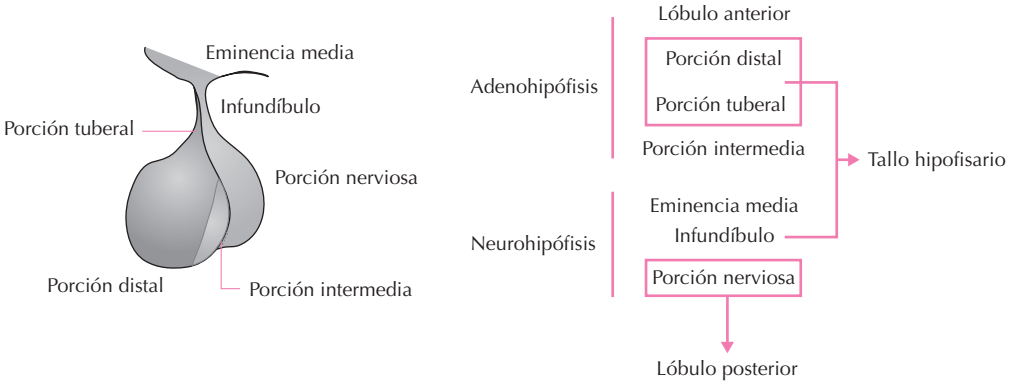


Figura 67.2. Anatomía de la hipófisis.

más inferior del diencéfalo, justo por debajo del tálamo, formando el suelo y parte de las paredes laterales del tercer ventrículo. Es una de las estructuras cerebrales más conservada a lo largo de la evolución y, pese a su pequeño tamaño (representa menos del 1% de la masa encefálica), resulta imprescindible para el mantenimiento de la homeostasis, de forma que su destrucción es incompatible con la vida. La gran importancia del hipotálamo se debe a que regula la mayoría de las funciones endocrinas y vegetativas del organismo, además de participar en el control de múltiples aspectos de la conducta emocional.

Las neuronas hipotalámicas se agrupan formando una serie de núcleos. Estos núcleos se encuentran distribuidos en cuatro áreas que, en sentido anteroposterior son: 1) el área preóptica o hipotálamo anterior, 2) el área supraóptica, situada por encima del quiasma óptico, 3) el hipotálamo medio o infundíbulo tubárico y 4) la región mamilar o hipotálamo posterior, que es la región situada adyacente al mesencéfalo. De todas ellas, la región supraóptica y el hipotálamo medio son las que contienen la mayor parte de los núcleos implicados en el control de la secreción de hormonas adenohipofisarias. En el área supraóptica se localizan los núcleos supraóptico, supraquiasmático, hipotalámico anterior y paraventricular, mientras que en el hipotálamo medio se encuentran los núcleos dorsomedial, ventromedial y arqueado o arcuato (Fig. 67.3). En la superficie ventral del hipotálamo medio se localiza el *tuber cinereum*, en cuya zona central se encuentra la eminencia media, que forma ya parte de la neurohipófisis. En la eminencia media se distinguen 3 regiones: la lámina ependimal, la zona interna y la zona externa. La lámina ependimal es la porción de la eminencia media que está en contacto con el suelo del tercer ventrículo. En la zona externa es donde se concentra la mayor parte de los terminales nerviosos de las neuronas hipotalámicas que regulan la función adenohipofisaria, por lo que es en esta zona donde se liberan las hormonas hipofisiotrópicas. Debido a esto, la eminencia media presenta una rica red de capilares que forman el denominado plexo portal primario (véase más adelante). Por último, la zona interna de la eminencia media está formada por axones procedentes de neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular que se dirigen a la neurohipófisis.

Embriológicamente, el hipotálamo se origina a partir de las placas alares que forman las paredes laterales del diencéfalo fetal. La porción inferior de dichas placas formará el hipotálamo, mientras que a partir de la porción superior se originará el tálamo.

Conexiones hipotálamo-hipófisis. El sistema portal hipotálamo-hipofisario

La adenohipófisis está conectada con el hipotálamo por medio de un complejo sistema vascular denominado sistema portal hipotálamo-hipofisario. En este sistema, el flujo de sangre es de hipotálamo a hipófisis, lo que permite que los factores liberados en la eminencia media lleguen con facilidad a las células adenohipofisarias. La vascularización del sistema procede de la arteria hipofisaria superior, rama de la arteria carótida interna, que da origen a una compleja red de capilares que se distribuyen por la emi-

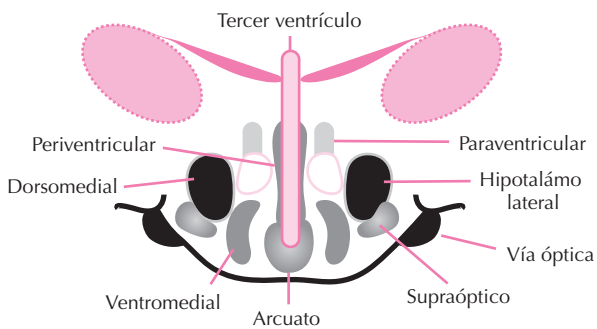


Figura 67.3. Representación esquemática de una sección coronal del hipotálamo que muestra la distribución de los núcleos implicados en el control de la secreción de hormonas adenohipofisarias.

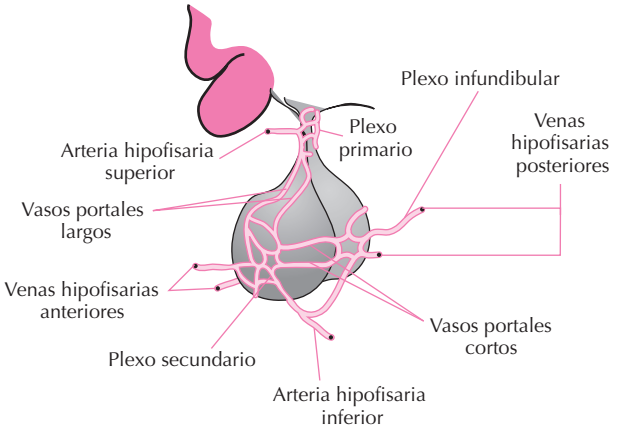


Figura 67.4. Vascularización de la hipófisis.

nencia media, formando el denominado plexo primario (Fig. 67.4). La función de este plexo es proporcionar una amplia superficie de contacto entre los terminales nerviosos de la eminencia media para que puedan liberar las hormonas hipofisiotrópicas a la sangre. Los capilares de este plexo primario confluyen hasta formar los vasos portales largos que recorren el tallo hipofisario en sentido descendente. Al llegar a la parte inferior del tallo hipofisario, los vasos largos se ramifican, dando origen a una segunda red de capilares, el plexo secundario, que se distribuye por toda la adenohipófisis. El plexo secundario permite que los factores hipotalámicos alcancen fácilmente las células de la adenohipófisis, y sirve también para recoger las hormonas producidas por éstas y llevarlas, a través de las venas hipofisarias anteriores, a la circulación general.

A diferencia de lo que ocurre con la adenohipófisis, no existe una conexión vascular directa entre la neurohipófisis y el hipotálamo. La neurohipófisis recibe su vascularización de las arterias hipofisarias inferiores, que dan origen también a un plexo capilar denominado plexo infundibular. Las hormonas secretadas en la neurohipófisis son liberadas a este plexo, pasando seguidamente a las venas hipofisarias posteriores para su distribución a los tejidos. Además de proporcionar la vascularización de la neurohipófisis, las arterias hipofisarias inferiores son el origen de los denominados vasos portales cortos, que alcanzan la porción inferior de la adenohipófisis y contribuyen a formar el plexo secundario. De esta forma, se establece una conexión vascular entre adenohipófisis y neurohipófisis.

Desde el punto de vista funcional, las conexiones hipotálamo-neurohipófisis son fundamentalmente de tipo nervioso. De hecho, como mencionamos anteriormente, la neurohipófisis está constituida por los axones de neuronas cuyos somas se localizan en el hipotálamo, por lo que, aunque anatómicamente la neurohipófisis está separada del hipotálamo, funcionalmente ha de considerarse como parte de éste. En la Tabla 67.1 se resumen las conexiones que existen entre los distintos componentes de la unidad hipotálamo-hipófisis.

Tabla 67.1. Tipos de conexiones entre los diferentes elementos de la unidad hipotálamo-hipófisis

Hipotálamo-adenohipófisis	Humoral
Hipotálamo-neurohipófisis	Nerviosa
Adenohipófisis-neurohipófisis	Humoral

Hormonas adenohipofisarias

La adenohipófisis secreta 6 hormonas peptídicas con un papel fisiológico claramente establecido, junto con un gran número de factores que intervienen en la regulación de la función adenohipofisaria actuando de forma autocrina/paracrina. Cada una de las hormonas adenohipofisarias se produce de forma preferente en un determinado tipo celular, lo que nos permite distinguir 5 tipos principales de células en la adenohipófisis: tirotropas, corticotropas, somatotropas, lactotropas y gonadotropas. Sin embargo, esta correspondencia no siempre es exacta, y son frecuentes los casos en los que una célula produce dos o más hormonas diferentes. Las principales hormonas adenohipofisarias son las siguientes (Tabla 67.2):

Hormona estimulante de la tiroides, hormona tirotropa o tirotropina (TSH) (véase el Capítulo 72). Es una hormona glucoproteica sintetizada principalmente en las células tirotropas. Está constituida por 2 subunidades (α y β), cada una de las cuales está codificada por un gen diferente, lo que implica que están sometidas a mecanismos de regulación independientes. En condiciones normales, las cadenas α se sintetizan en exceso con relación a las cadenas β, por lo que la síntesis de estas últimas es el factor limitante en la producción de TSH. Ambas subunidades están glucosiladas, y su acoplamiento se produce en el retículo endoplásmico rugoso (RER) y en el aparato de Golgi. Las principales funciones de la TSH son estimular la síntesis y la liberación de hormonas tiroideas y estimular el crecimiento de la glándula tiroides.

Hormona foliculoestimulante (FSH) (véanse los Capítulos 79 y 80). Es una de los dos gonadotropinas producidas en la adenohipófisis (células gonadotropas). Al igual que ocurría con la TSH, es una hormona glucoproteica constituida por una subunidad α y una subunidad β. La subunidad α de la FSH es idéntica a la de la hormona luteinizante y la TSH, estando todas ellas codificadas por el mismo gen. Por el contrario, las cadenas β de estas hormonas presentan un bajo grado de homología, están codificadas por genes diferentes, y son las que les confieren su especificidad biológica. Las acciones fisiológicas de la FSH son distintas en las mujeres y en los hombres. En las mujeres, su principal efecto es estimular el crecimiento folicular y la síntesis de estrógenos. En los varones estimula la formación de espermatozoides.

Hormona luteinizante (LH) (véanse los Capítulos 79 y 80): Es la otra gonadotropina hipofisaria. Está formada por una cadena α (común) y una cadena β (específica). En las mujeres, el principal efecto de la LH es estimular la ovu-

Tabla 67.2. Principales hormonas adenohipofisarias

Abreviatura	Nombre	Tipo celular	Principal órgano diana	Principales acciones
TSH (*thyroid-stimulating hormone*)	Hormona estimulante de la tiroides, tirotropina	tirotropas	tiroides	Estimula la síntesis y liberación de hormonas tiroideas Estimula el crecimiento tiroideo
FSH (*follicle-stimulating hormone*	Hormona foliculoestimulante	gonadotropas	gónadas	Estimula el crecimiento folicular ovárico Estimula la síntesis de estrógenos Estimula la espermatogénesis
LH (*luteinizing hormone*)	Hormona luteinizante	gonadotropas	gónadas	Estimula la ovulación y la formación del cuerpo lúteo Estimula la síntesis de estrógenos y progesterona Estimula la síntesis de testosterona
ACTH (*adreno-corticotropic hormone*)	Hormona adrenocorticotropa, corticotropina	corticotropas	suprarrenal	Estimula la síntesis de esteroides adrenales Estimula el desarrollo de la corteza adrenal
GH (*growth hormone*)	Hormona de crecimiento, somatotropina	somatotropas		Regula el metabolismo Estimula el crecimiento corporal
PRL (*prolactin*)	Prolactina	lactotropas	mama	Estimula la producción de leche Estimula el desarrollo de la mama

lación y la formación del cuero lúteo, además de estimular la síntesis de estrógenos y progesterona por éste. En los varones, la LH estimula la síntesis de testosterona por las células de Leydig. Las gonadotropinas hipofisarias se encuentran relacionadas estructuralmente con otra hormona producida en la placenta: la gonadotropina coriónica (hCG). La hCG está formada también por una cadena α y una cadena β. La cadena α no es idéntica a la de la LH y la FSH, pero tiene un elevado grado de homología. La cadena β presenta un bajo grado de homología.

Hormona corticoestimulante, hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH) (véase el Capítulo 73). La ACTH pertenece a una familia de péptidos hipofisarios que se caracterizan por derivar de un precursor común, la proopiomelanocortina (POMC). La POMC es una proteína de 239 aminoácidos que, una vez sintetizada, es sometida a un procesamiento proteolítico (Fig. 67.5). La rotura de la molécula de POMC depende de la acción de una serie de enzimas convertidoras o convertasas cuya expresión varía de un tipo celular a otro. Por este motivo, los productos derivados de la POMC en la adenohipófisis son diferentes a los originados en otros tejidos en los que se expresa el gen (cerebro, hígado, riñón o placenta). Los principales productos de la POMC en las células adenohipofisarias son la ACTH, la hormona estimulante de los melanocitos (MSH), la lipotropina (LPH) y la β-endorfina. La MSH regula la dispersión de la melanina en la piel de algunos vertebrados inferiores, pero este efecto carece de importancia en el ser humano (la α-MSH que se origina por el procesamiento de la POMC en el hipotálamo sí tiene un papel importante en la regulación de la ingesta). Tampoco parece importante el efecto de la LPH en nuestra especie, pese a su capacidad de movilizar lípidos en otros vertebrados. Por tanto, el único producto de la POMC en la adenohipófisis cuya importancia fisiológica está claramente establecida es la ACTH. La ACTH actúa sobre la glándula suprarrenal, estimulando la síntesis hormonal (fundamentalmente de glucocorticoides) y el desarrollo de la corteza suprarrenal.

Hormona de crecimiento (GH) (véase el Capítulo 69). Recibe también el nombre de somatotropina u hormona somatotropa. Es una proteína de cadena única, producida por las células somatotropas, y es la hormona adenohipofisaria más abundante. En condiciones normales, la hipófisis humana contiene entre 5 y 10 mg de GH, lo que supone un 10% del peso de la glándula. Su principal acción es

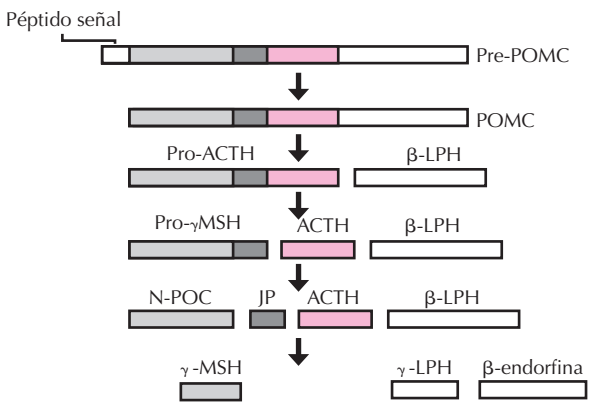


Figura 67.5. Procesamiento proteolítico de la pre-proopiomelanocortina (pre-POMC) en la adenohipófisis humana. De todos los péptidos originados, la ACTH es el único que tiene un papel fisiológico claramente establecido. JP, péptido de unión (*joining peptide*); LPH, lipotropina; MSH, hormona estimulante de melanocitos; N-POC, proopiomelanocortina aminoterminal.

estimular el crecimiento corporal aunque, a diferencia del resto de hormonas adenohipofisarias, la GH carece de un órgano diana definido, de modo que el crecimiento corporal es, en gran medida, resultado de sus múltiples e importantes acciones sobre el metabolismo. La GH forma parte de una familia de hormonas en la que se incluyen la GH-V (GH-variante), la somatomamotropina coriónica (hCS) y la pseudosomatomamotropina coriónica (hCS-L). Todas ellas se expresan de forma casi exclusiva en la placenta y, aunque su función no se conoce con exactitud, se cree que podrían regular el crecimiento fetal.

Prolactina (PRL) (véase el Capítulo 70). Es sintetizada principalmente por las células lactotropas. Es una proteína de cadena sencilla que está relacionada estructuralmente con la GH. El principal órgano diana de la PRL es la glándula mamaria, y estimula la producción de leche y el desarrollo de la glándula. Sin embargo, la PRL es una hormona pleiotrópica, entre cuyas acciones se encuentran la estimulación del crecimiento, fundamentalmente durante el período fetal, la regulación de la secreción de GnRH y la regulación de la respuesta inmunitaria. Por último, la PRL regula la conducta reproductiva en algunas especies de aves y de mamíferos.

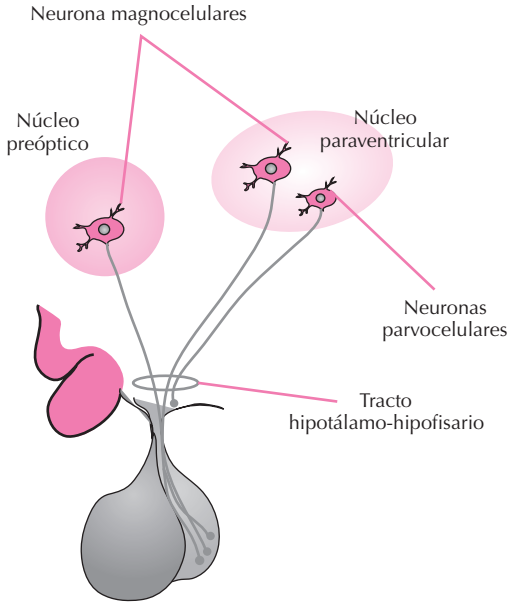


Figura 67.6. Neurohipófisis.

Hormonas neurohipofisarias (véase el Capítulo 68)

La hipófisis posterior está constituida principalmente por los axones no mielinizados de neuronas cuyos somas se localizan en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. La mayor parte de estas neuronas presentan somas de gran tamaño, por lo que reciben el nombre de neuronas magnocelulares. Un segundo grupo de neuronas, localizadas únicamente en el núcleo paraventricular, presenta somas de menor tamaño, por lo que estas neuronas reciben el nombre de neuronas parvocelulares. Los axones de las neuronas magnocelulares constituyen el tracto hipotálamo-hipofisario que atraviesa la eminencia media, conforma el infundíbulo y termina en la porción nerviosa, donde se localizan sus botones terminales (Fig. 67.6). Junto con estos axones, la neurohipófisis está formada por pituicitos (células de soporte de origen glial) y abundantes capilares fenestrados que se encuentran en contacto con los botones terminales y permiten que las neurohormonas liberadas por estos últimos pasen fácilmente a la circulación. En el caso de las neuronas parvocelulares, sus axones forman también parte del haz hipotálamo-hipofisario, pero no alcanzan el lóbulo posterior, sino que terminan en la eminencia media. Como veremos más adelante, estas neuronas participan en la regulación de la secreción de ACTH.

La neurohipófisis produce y segrega dos hormonas: la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina (OT). La mayor parte de las neuronas del núcleo supraóptico sintetiza ADH, mientras que la mayoría de las neuronas del núcleo paraventricular sintetiza OT. La ADH y la OT son dos hormonas con una estructura muy similar debido a que proceden de un precursor ancestral común. La principal acción de la ADH es aumentar la reabsorción de agua en los túbulos renales. Además, la ADH regula la secreción de ACTH, produce vasoconstricción (a lo que debe su otro nombre: arginina-vasopresina, AVP) y actúa como neurotransmisor en diversas áreas cerebrales. Por su parte, la OT favorece la eyección de leche y estimula la contractilidad uterina.

Hormonas hipofisiotrópicas hipotalámicas

Las hormonas hipotalámicas responsables de la regulación de la síntesis y la secreción de hormonas hipofisarias reciben el nombre de hormonas hipofisiotrópicas. Todas ellas son péptidos, con excepción de la dopamina (DA), que es una bioamina. Las 7 principales hormonas hipofisiotrópicas son la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona liberadora de tirotropina (TRH), la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), la somatostatina (SS), la hormona antidiurética (ADH) y la DA. Las principales características de estas hormonas están indicadas en la Tabla 67.3. Es importante destacar que ninguna de ellas es producida de forma exclusiva en el hipotálamo, pudiéndose encontrar en otras áreas del SNC e incluso fuera de éste. Por este motivo, las acciones de las hormonas hipofisiotrópicas no se limitan a la regulación de la síntesis y liberación de hormonas adenohipofisarias.

Hormona liberadora de tirotropina (TRH) (véase el Capítulo 72)

La TRH fue la primera hormona hipotalámica caracterizada. Fue descubierta en el año 1977, de forma simul-

Tabla 67.3. Factores hipofisiotrópicos hipotalámicos

Abreviatura	Nombre	Localización	Principales acciones
TRH (*thyrotropin-releasing hormone)*	Hormona liberadora de tirotropina	Núcleo paraventricular	Estimula la síntesis y liberación de TSH Estimula la síntesis y liberación de PRL
GnRH (*gonadotropin-releasing hormone)*	Hormona liberadora de FSH y LH	Núcleo arcuato	Estimula la síntesis y liberación de FSH y LH
GHRH *(growth hormone-releasing hormone)*	Hormona liberadora de hormona de crecimiento	Núcleo arcuato	Estimula la síntesis y liberación de GH
SS *(somatostatin); SRIF (somatotropin release-inhibiting factor)*	Somatostatina	Hipotálamo arcuato	Inhibe la liberación de GH
CRH *(corticotropin-releasing factor)*	Hormona liberadora de corticotropina	Núcleo paraventricular	Estimula la síntesis de POMC y la liberación de péptidos derivados
DA *(dopamine);* PIF *(prolactin-inhibiting factor)*	Dopamina; factor inhibidor de prolactina	Núcleo paraventricular	Inhibe la liberación de PRL
ADH *(antidiuretic hormone);* AVP *(arginine vasopressine)*	Hormona antidiurética; arginina-vasopresina	Núcleo paraventricular	Estimula la liberación de ACTH Retiene agua en el riñón Aumenta la presión arterial

tánea por los grupos de Roger Guillemin y de Andrew Schally, que recibieron el premio Nobel por este hecho. En el ser humano, el gen que codifica la TRH se localiza en el cromosoma 3, consta de 3 exones y codifica una proteína de 242 aminoácidos (la prepro-TRH). Una vez sintetizada, la prepro-TRH experimenta una serie de modificaciones hasta dar lugar a la TRH madura, constituida únicamente por 3 aminoácidos (piroGlu-His-Pro-NH_2). Cada molécula de prepro-TRH contiene en su secuencia 6 moléculas de TRH, junto con una serie de péptidos de conexión de función desconocida (Fig. 67.7).

Las neuronas hipotalámicas productoras de TRH se localizan principalmente en el núcleo paraventricular, desde donde proyectan sus axones hacia la eminencia media. El principal efecto de la TRH es estimular la síntesis y la liberación de TSH en la adenohipófisis, para lo cual la TRH incrementa la síntesis de cadenas α y de cadenas β-TSH. Además, la TRH estimula la glucosilación de ambas cadenas, necesaria para que la TSH adquiera su máxima actividad biológica. Todas estas acciones son ejercidas tras unirse a receptores específicos localizados en la membrana plasmática de las células tirotropas. Hasta el momento

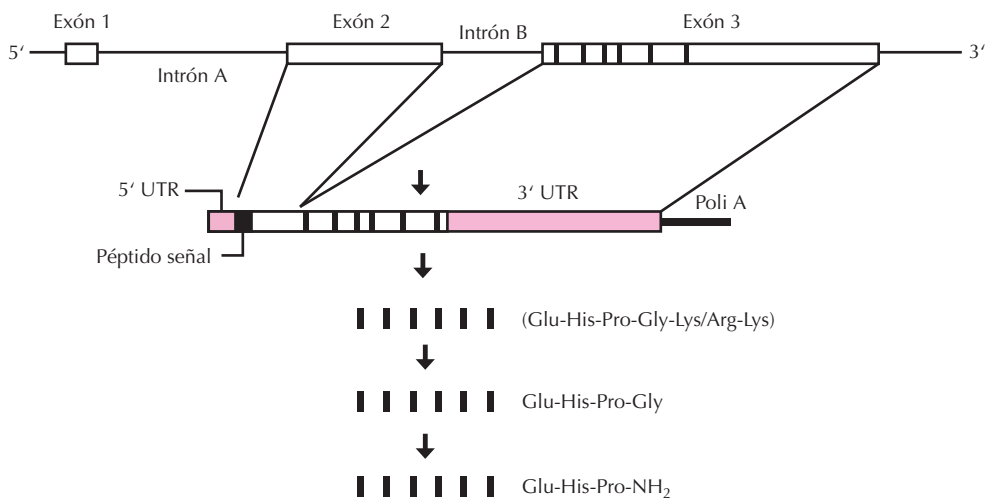


Figura 67.7. Organización del gen de la TRH. 5′UTR, región 5′ no traducida; 3′UTR, región 3′ no traducida.

se han identificado dos receptores de TRH en la hipófisis (TRHR-1 y TRHR-2), ambos acoplados a proteínas Gq. La TRH es también capaz de actuar sobre las células lactotropas, estimulando la secreción de PRL. Sin embargo, parece poco probable que este efecto tenga importancia en la regulación fisiológica de la secreción de esta hormona.

Además del hipotálamo, la TRH es producida en múltiples áreas del SNC e incluso fuera de éste. Aunque la importancia de la TRH producida fuera del hipotálamo no está establecida, su amplia distribución sugiere que desempeña múltiples papeles como neurotransmisor/neuromodulador, además de participar en la regulación de la maduración del SNC.

Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (véanse los Capítulos 79 y 80)

La GnRH es la hormona hipotalámica encargada de regular la secreción de las dos gonadotropinas hipofisarias. Antiguamente, esta hormona se denominaba LH-RH, ya que se pensaba que su función era estimular únicamente la síntesis y liberación de LH, y que debía de existir una "FSH-RH", que haría lo propio sobre la síntesis y liberación de FSH. Sin embargo, este posible factor estimulador de la liberación de FSH no ha podido ser identificado, por lo que hoy en día se acepta que la GnRH es la responsable de la regulación de la secreción de ambas gonadotropinas. La GnRH es un decapéptido de cadena sencilla que se origina a partir de un precursor de 92 aminoácidos (la preproGnRH) (Fig. 67.8). Este precursor contiene en su secuencia un péptido de 56 aminoácidos denominado GAP (*GnRH-associated peptide*, péptido asociado a GnRH), que se libera junto con la GnRH madura. La función del GAP es desconocida, aunque se sospecha que puede regular la síntesis de hormonas adenohipofisarias. La GnRH está codificada por un gen (denominado GnRH-I) que, en el ser humano, se localiza en el cromosoma 8 y consta de 4 exones.

Las neuronas productoras de GnRH se encuentran dispersas por todo el hipotálamo, aunque son más abundantes en el núcleo arcuato y en el hipotálamo anterior. La mayor parte de estas neuronas proyectan sobre la eminencia media, donde liberan la GnRH que alcanza la hipófisis para estimular la síntesis y la secreción de gonadotropinas. Sin embargo, algunas neuronas productoras de GnRH no proyectan sobre la eminencia media, sino que extienden sus axones a otras regiones hipotalámicas e incluso fuera del hipotálamo. Se cree que estas neuronas participan en la regulación de cambios conductuales relacionados con la conducta reproductiva.

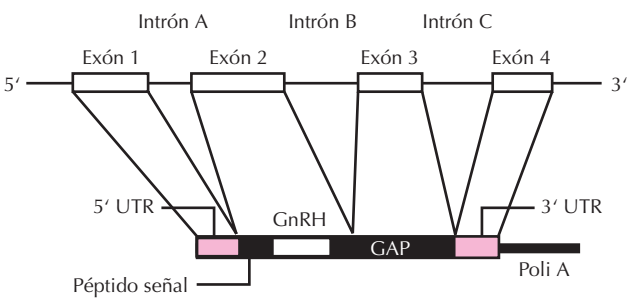


Figura 67.8. Organización del gen de la GnRH. GAP, péptido asociado a GnRH; 5′UTR, región 5′ no traducida; 3′UTR, región 3′ no traducida.

Existe un segundo gen (denominado GnRH-II) que codifica una proteína que difiere de la GnRH hipotalámica únicamente en los 3 primeros aminoácidos. Este gen no se expresa en el hipotálamo (lo hace principalmente en el tronco del encéfalo), y la GnRH que codifica actúa como neurotransmisor, pero no participa en el control de la secreción de gonadotropinas. En el ser humano, el gen GnRH-II se localiza en el cromosoma 20.

La GnRH se une a receptores específicos pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteínas Gq, que se localizan principalmente en las células gonadotropas. En el ser humano existen dos receptores de GnRH, denominados GnRHR y GnRHR2. Las principales acciones de la GnRH sobre la adenohipófisis son estimular la síntesis de cadenas α, estimular la síntesis de cadenas β de LH y FSH y estimular la liberación de LH y FSH. Además, la GnRH es capaz de regular la síntesis de sus receptores lo que, como veremos más adelante, constituye un importante mecanismo de regulación de su actividad.

Para que la GnRH pueda llevar a cabo sus efectos es necesario que sea liberada de forma pulsátil. La liberación pulsátil de GnRH depende de la actividad intrínseca de las neuronas productoras de la hormona, constituyendo lo que se conoce como generador hipotalámico de pulsos. Los cambios en la pulsatilidad (frecuencia y amplitud) del generador serán uno de los factores que determinen la relación LH/FSH liberada por la hipófisis. Cuando la GnRH estimula de forma continuada la adenohipófisis, se obtiene inicialmente una potenciación de su efecto, seguida de una pérdida de acción debida a un proceso de desensibilización originado por la pérdida de receptores en las células diana (*down regulation*). Esta característica se ha aprovechado farmacológicamente para inhibir la secreción de gonadotropinas.

Hormona liberadora de corticotropina (CRH) (véase el Capítulo 73)

La CRH fue purificada y caracterizada en el año 1981 por el grupo de Willy Vale, a partir de hipotálamos ovinos. En el ser humano, la CRH madura es un péptido de 41 aminoácidos que se origina por procesamiento proteolítico de un precursor de 196 aminoácidos, codificado por un gen que contiene 2 exones y se localiza en el cromosoma 8 (Fig. 67.9). Las neuronas productoras de CRH se encuentran distribuidas por múltiples áreas del SNC, pero son especialmente abundantes en el núcleo paraventricular del hipotálamo, desde donde proyectan hasta la eminencia media.

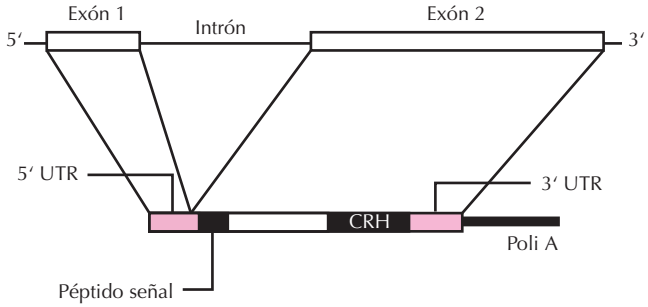


Figura 67.9. Organización del gen de la CRH. 5′UTR, región 5′ no traducida; 3′UTR, región 3′ no traducida.

Sobre la hipófisis, la CRH estimula la transcripción del gen de la POMC y aumenta la liberación de péptidos derivados de ésta, entre los que se encuentra la ACTH, el único péptido derivado de la POMC cuya importancia fisiológica ha sido claramente establecida. Aproximadamente la mitad de las neuronas productoras de CRH sintetizan también ADH. Esta ADH es liberada conjuntamente con la CRH en la eminencia media, potenciando su efecto.

La CRH ejerce sus acciones tras unirse a receptores específicos localizados en la superficie de las células corticotropas. Se han identificado hasta el momento dos receptores de CRH, denominados CRH-R1 y CRH-R2. El CRH-R1 es la forma expresada mayoritariamente en la hipófisis y, por tanto, la que presenta una mayor importancia en el control de la síntesis y la liberación de ACTH. Este receptor pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas Gs. El receptor CRH-R2 presenta 3 isoformas (CRH-R2α, CRH-R2β, CRH-R2γ), originadas por una procesamiento alternativo de RNA, pero ninguna de ellas se detecta en la hipófisis.

Además de sus acciones sobre la hipófisis, la CRH actúa en múltiples áreas del SNC regulando diversos aspectos de la reacción de respuesta al estrés. En este sentido, la CRH sería (junto con las urocortinas, una familia de 3 péptidos con un elevado grado de homología con la CRH) uno de los principales reguladores de dicha respuesta. Así, la CRH tiene un importante efecto anorexigénico, aumenta la ansiedad, la frecuencia cardíaca y la presión arterial y modula la actividad del sistema inmunitario.

Hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) (véase el Capítulo 69)

El aislamiento y la posterior caracterización de la GHRH se realizó en el año 1982, de forma simultánea e independiente por los grupos de Jean Rivier y Roger Guillemin, a partir de sendos tumores pancreáticos causantes de acromegalia. En el ser humano, la GHRH está codificada por un gen localizado en el cromosoma 20, que da origen a un precursor de 109 aminoácidos (Fig. 67.10). El procesamiento proteolítico de este precursor dará lugar a las dos principales formas moleculares de GHRH de 40 y 44 aminoácidos. Ambas variantes de GHRH pueden encontrarse en el hipotálamo humano y presentan la misma actividad biológica.

Las neuronas hipotalámicas productoras de GHRH se localizan principalmente en el núcleo arcuato, desde donde proyectan sus axones a la eminencia media. Las principales acciones de la GHRH hipotalámica son estimular la síntesis y la liberación de GH y la proliferación de las células somatotropas. Todos estos efectos están mediados por la unión de la GHRH a sus receptores específicos localizados en la membrana celular de las células somatotropas. Los receptores de GHRH pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas Gs.

Se ha descrito la existencia de síntesis de GHRH en diversos tejidos extrahipotalámicos, aunque no se conocen otras acciones de esta hormona. Recientemente se ha propuesto que la GHRH podría estar implicada en la regulación del ritmo sueño-vigilia y en el control de la ingesta, pero la importancia fisiológica de estas acciones no se ha establecido.

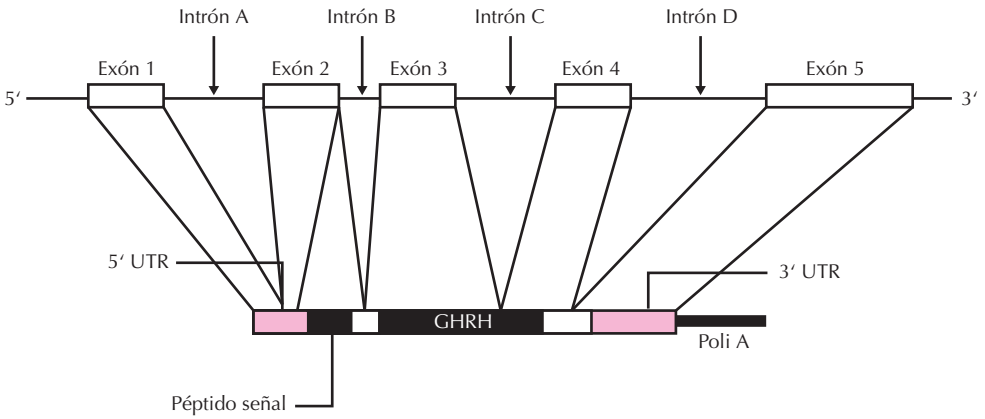


Figura 67.10. Organización del gen de la GHRH. 5′UTR, región 5′ no traducida; 3′UTR, región 3′ no traducida.

Somatostatina (SS) (véanse los Capítulos 69 y 75)

La SS, también denominada SRIF (*somatotropin-release inhibiting factor*, factor inhibidor de la liberación de somatotropina) fue aislada en el año 1973 por el grupo de Paul Brazeau, a partir de extractos de hipotálamo de oveja. Aunque el nombre hace referencia a su capacidad de inhibir la secreción de GH, la SS ejerce otras muchas acciones, tanto sobre la hipófisis como sobre otros tejidos. De hecho, la SS es un péptido ampliamente distribuido por el organismo, siendo sus principales localizaciones el SNC, el tracto gastrointestinal y el páncreas.

En el ser humano, el gen que codifica la somatostatina se localiza en el cromosoma 3, consta de 2 exones y da origen a un precursor de 116 aminoácidos (Fig. 67.11). El procesamiento proteolítico de este precursor dará lugar a las dos formas maduras de la hormona, de 14 (SS-14) y 28 (SS-28) aminoácidos. Ambas formas moleculares tienen una actividad biológica similar, aunque su distribución es diferente. La SS-14 es más abundante en el cerebro (incluido el hipotálamo), mientras que la SS-28 es más abundante en el tracto gastrointestinal y páncreas.

Las neuronas somatostatinérgicas implicadas en el control de la secreción de GH se localizan principalmente en los núcleos preóptico, periventricular y paraventricular, desde donde proyectan sus axones hasta la eminencia media. La principal acción de la SS sobre la hipófisis es inhibir la secreción de GH. Sin embargo, la SS no inhibe la transcripción del gen de la GH, ni la proliferación de las células somatotropas, por lo que no antagoniza completamente los efectos de la GHRH. Además, la SS es también capaz de inhibir la secreción de TSH, aunque las concentraciones de SS necesarias para alcanzar este efecto son mucho mayores que las necesarias para inhibir la secreción de GH. Todos estos efectos son ejercidos tras unirse a receptores específicos localizados en la membrana de las células diana. Se han identificado 6 receptores de SS (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4 y SSTR5). Todos ellos están codificados por genes diferentes, excepto en el caso de los receptores SSTR-2a y SSTR-2b, que se originan por un procesamiento alternativo del RNA. Todos los receptores de SS están acoplados a proteínas G, aunque no todos al mismo tipo. Todos los SSTR se expresan en la hipófisis, siendo los más importantes el SSTR2 y el SSTR5.

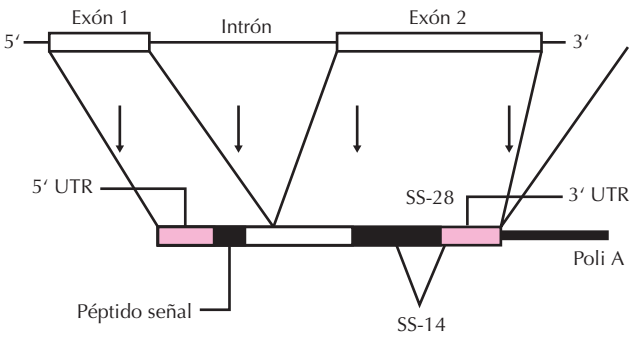


Figura 67.11. Organización del gen de la SS. 5′UTR, región 5′ no traducida; 3′UTR, región 3′ no traducida.

Dopamina (DA)

La DA es el principal factor hipotalámico responsable de la regulación de la secreción de PRL. A diferencia de lo que ocurre con el resto de las hormonas adenohipofisarias, la PRL se encuentra sometida a una inhibición tónica y, aunque existen diversos factores hipotalámicos capaces de estimular su liberación, todavía no ha podido demostrarse que exista un PRF o factor liberador de PRL con importancia fisiológica. Las neuronas dopaminérgicas encargadas de la regulación de la secreción de PRL se localizan principalmente en el núcleo arcuato del hipotálamo, desde donde proyectan sus axones a la eminencia media, constituyendo el denominado sistema tuberoinfundibular. Existen, además, neuronas dopaminérgicas localizadas en los núcleos arcuato y periventricular cuyos axones recorren el tallo hipofisario y llegan hasta el lóbulo posterior. La DA liberada por estas neuronas alcanza el lóbulo anterior por medio de los vasos portales cortos. La DA es también capaz de inhibir la secreción de TSH, pero se trata de un efecto que carece de importancia fisiológica.

Los efectos de la DA dependen de la estimulación de receptores D2 localizados en la membrana de las células lactotropas y que se encuentran acoplados a proteínas Gi. La DA inhibe tanto la transcripción del gen de la PRL como la liberación de PRL por las células lactotropas.

Hormona antidiurética (ADH) (véase el Capítulo 68)

Como ya señalamos anteriormente, los axones de las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular no alcanzan el lóbulo posterior de la hipófisis, sino que terminan en la eminencia media. Muchas de estas neuronas coexpresan CRH y ADH, y ambas hormonas son liberadas conjuntamente a la circulación portal. La ADH estimula la liberación de ACTH, actuando sinérgicamente con la CRH. La ADH es un nonapéptido sintetizado a partir de un precursor que contiene en su secuencia otros dos péptidos (la neurofisina II y el denominado glucopéptido N-terminal) que son liberados junto con la ADH madura (Fig. 67.12). El gen de la ADH se localiza en el cromosoma 20 y consta de 3 exones.

Se han descrito 3 receptores de ADH, denominados V1, V2 y V3. Los receptores V1 se localizan fundamentalmente en la pared vascular y median las acciones vasoconstrictoras de la ADH. Los receptores V2 están presentes en los túbulos renales y son los responsables de sus acciones antidiuréticas. Finalmente, los receptores V3 (denominados también V1b) son los responsables de las acciones de la ADH sobre la adenohipófisis. Todos ellos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas

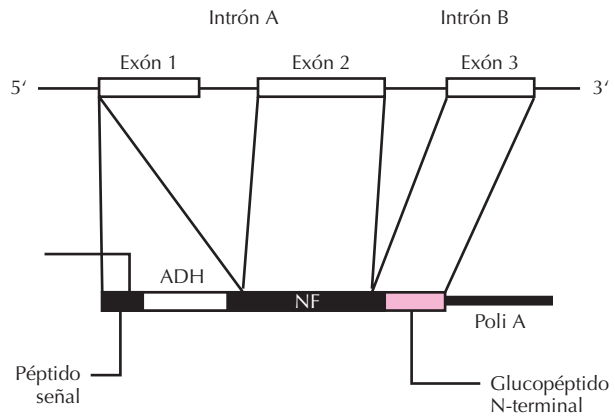


Figura 67.12. Organización del gen de la ADH. NF, neurofisina.

G. En el caso de los receptores V1 y V3, la proteína G asociada es Gq, mientras que en el caso de los V2, es la Gs.

EJES NEUROENDOCRINOS. REGULACIÓN DE LA UNIDAD HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS

Excepto en el caso de la PRL (que está sujeta a una inhibición crónica), la síntesis y la secreción de las hormonas adenohipofisarias dependen principalmente de la liberación de sus respectivos factores tróficos hipotalámicos, de forma que, en ausencia de estos factores, los niveles circulantes de hormonas adenohipofisarias descienden de forma drástica. Una vez liberadas, las hormonas adenohipofisarias actuarán sobre sus órganos diana, estimulando la producción de una serie de hormonas periféricas, estableciendo así un eje neuroendocrino con tres niveles (hipotálamo-hipófisis-órgano diana). Estas hormonas periféricas producirán una serie de efectos biológicos, entre los que se encuentran actuar sobre el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la secreción de factores hipotalámicos y de hormonas hipofisarias y, en consecuencia, su propia secreción. Además, algunas hormonas adenohipofisarias actúan sobre el hipotálamo, inhibiendo la liberación de sus factores estimuladores. Es decir, dentro de cada eje se establece una serie de circuitos de retroalimentación (*feedback*) negativa, que desempeñan un papel fundamental en su regulación (Fig. 67.13). Estos circuitos de retroalimentación pueden ser de 4 tipos: ultracorto, corto, largo y ultralargo. Los circuitos ultralargo y largo dependen de la acción de las hormonas periféricas sobre el hipotálamo y la hipófisis, respectivamente. El circuito corto es el ejercido por las hormonas hipofisarias sobre el hipotálamo, mientras que el circuito ultracorto depende de la capacidad de cada una de las hormonas del eje de inhibir su propia secreción. De todos modos, es importante tener en cuenta que se trata de un esquema general de regulación, que presenta variaciones de unos ejes a otros, que serán analizadas en el siguiente apartado.

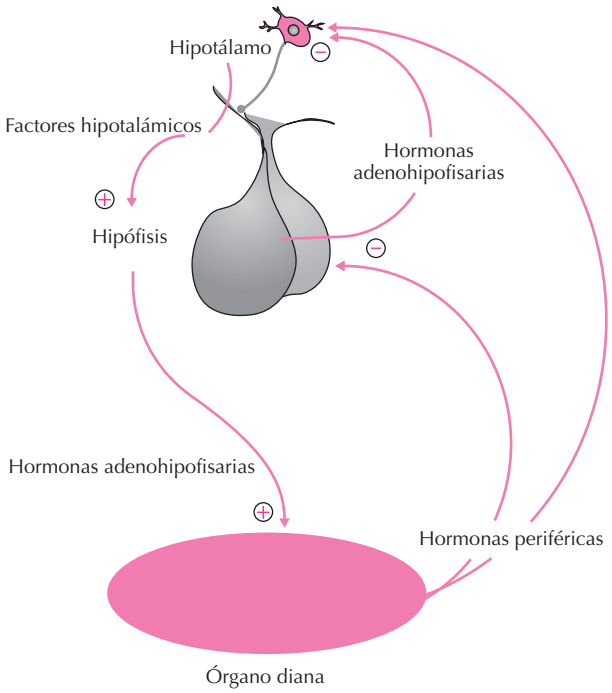


Figura 67.13. Mecanismos generales de regulación de la secreción de hormonas adenohipofisarias. No se muestran los ejes ultracortos.

Regulación de la secreción de hormonas adenohipofisarias

Regulación de la secreción de TSH (véase el Capítulo 72)

El principal factor estimulador de la síntesis y la secreción de TSH es la TRH hipotalámica, mientras que las señales inhibitorias dependen del *feedback* negativo ejercido por las hormonas tiroideas (Fig. 67.14). Las hormonas tiroideas inhiben la secreción de TSH actuando directamente sobre la hipófisis y, en menor medida, de forma indirecta, a través de la inhibición de la secreción de TRH. Por este motivo, cuando existe una alteración en la glándula tiroides que ocasiona una disminución de los niveles de hormonas tiroideas, se produce un incremento de la secreción de TSH y de TRH. La secreción de TSH es también inhibida por la SS y la DA hipotalámicas, aunque sus efectos son discretos y su importancia fisiológica es incierta. Ambos factores actúan directamente sobre las células tirotropas inhibiendo la secreción y, en el caso de la DA, probablemente también la síntesis de TSH.

Regulación de la secreción de gonadotropinas (véanse los Capítulos 79 y 80)

La GnRH es la hormona hipofisiotrópica responsable de la estimulación de la síntesis y la secreción de LH y de

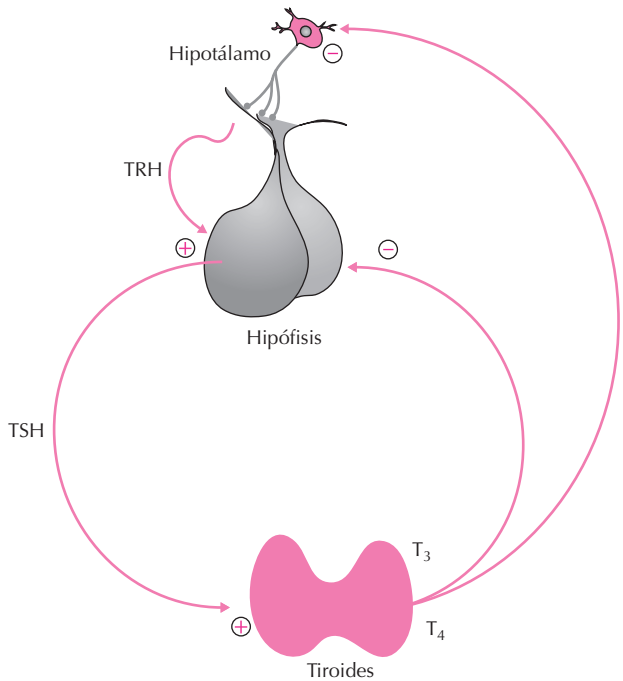


Figura 67.14. Regulación de la secreción de TSH.

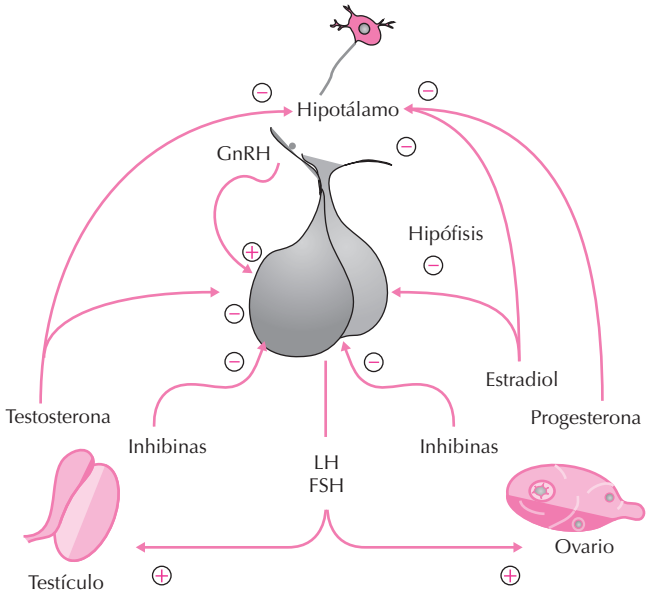


Figura 67.15. Regulación de la secreción de gonadotropinas.

FSH. Sin embargo, para que este efecto se produzca es necesario que la GnRH sea liberada a la circulación portal de forma pulsátil, ya que la presencia de forma continua de niveles elevados de GnRH termina por producir una disminución de los niveles de gonadotropinas. La liberación pulsátil de GnRH parece depender de la capacidad de las neuronas productoras de dicho factor de descargar sincronizadamente, constituyendo lo que se conoce como generador hipotalámico de pulsos. Además, el patrón de secreción pulsátil es también uno de los factores responsables de la regulación diferencial de FSH y LH, y resulta fundamental a la hora de regular la glucosilación y, en consecuencia, la actividad biológica de las gonadotropinas.

La inhibición de la secreción de gonadotropinas depende de la existencia de un sistema de retrocontrol negativo ejercido por hormonas gonadales, tanto de carácter esteroideo como proteicas (Fig. 67.15). Dentro de las primeras se encuentran la testosterona en el varón y el estradiol y la progesterona en la mujer. Las dos primeras son capaces de inhibir la secreción de GnRH actuando directamente sobre la hipófisis, y a través de la inhibición de la liberación de GnRH hipotalámica. En el caso de la progesterona, sus acciones se ejercen únicamente sobre el hipotálamo. Es importante tener en cuenta que las neuronas productoras de GnRH carecen de receptores de hormonas esteroideas. Por lo tanto, el efecto inhibitorio de estas hormonas sobre la secreción de GnRH ha de ejercerse por medio de la estimulación de otros sistemas neuronales que serán los responsables de la inhibición de las neuronas productoras de GnRH. Aunque estos sistemas no se conocen todavía con exactitud, existen datos que indican la implicación de neuronas productoras de noradrenalina, serotonina, ácido gamma aminobutírico (GABA), β-endorfina y neuropéptido Y (NPY).

Las hormonas proteicas gonadales que participan en los circuitos de regulación de la secreción de gonadotropinas son las inhibinas. Las inhibinas pertenecen a la superfamilia de TGF-β y se forman por la unión, mediante puentes disulfuro, de una subunidad α, glucosilada, y una subunidad β, no glucosilada (Fig. 67.16). Esta subunidad β puede ser de dos tipos (βA o βB), dando lugar a las inhibinas A y B. Las inhibinas actúan únicamente sobre la hipófisis, inhibiendo la secreción de FSH, tanto en varones como en mujeres, pero no modifican la secreción de LH, proporcionando un mecanismo adicional para la regulación diferencial de ambas gonadotropinas.

La unión de dos cadenas β da lugar a la formación de activinas, que reciben este nombre por su capacidad de estimular la secreción de FSH. Sin embargo, aunque las gónadas producen activinas y éstas pueden ser detectadas en la circulación, la mayor parte de las activinas circulantes están unidas a proteínas transportadoras que las inactivan. Por lo tanto, en condiciones fisiológicas las activinas gonadales no intervienen en la regulación de la secreción de gonadotropinas. Los efectos de la activina sobre la secreción de FSH dependen de la acción paracrina de la activina producida en la hipófisis.

Regulación de la secreción de ACTH (véase el Capítulo 73)

El principal estímulo para la secreción de ACTH es la CRH producida por las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular y liberada en la eminencia media

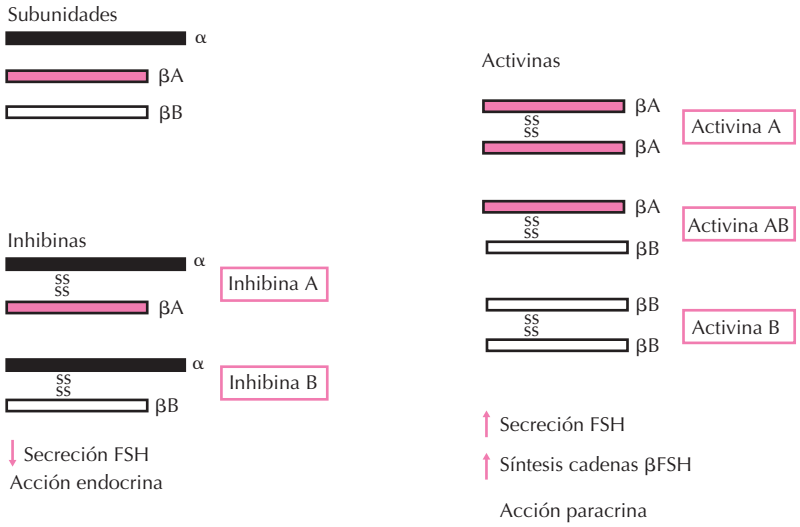


Figura 67.16. Estructura de inhibinas y activinas.

(Fig. 67.17). La ADH, coliberada con la CRH, desempeña también un importante papel, aumentando la respuesta a esta última. Las señales inhibitorias para la secreción de ACTH dependen de los glucocorticoides (principalmente el cortisol) producidos en la corteza suprarrenal. Los glucocorticoides actúan tanto sobre la hipófisis como sobre el hipotálamo. En el primer caso, inhiben la transcripción del gen de la POMC y la liberación de ACTH. Sobre el hipotálamo, los glucocorticoides actúan inhibiendo la síntesis y la liberación de CRH y de ADH.

La secreción de ACTH se caracteriza por presentar un marcado ritmo circadiano, alcanzándose los niveles máximos de secreción en el ser humano a primeras horas de la mañana (en torno a las 06:00). Este ritmo circadiano está claramente influenciado por el patrón luz-oscuridad y parece depender de diferencias en la sensibilidad de la CRH a la acción inhibitoria de los glucocorticoides. A primeras horas de la mañana la sensibilidad de la CRH a los glucocorticoides es mínima, por lo que los niveles de secreción de CRH aumentan, lo que ocasiona una respuesta de ACTH y cortisol. A lo largo del día, la sensibilidad de la CRH a los glucocorticoides va aumentando, con lo que la secreción de CRH disminuye progresivamente hasta alcanzar su mínimo. La secreción de ACTH es estimulada también de forma importante en respuesta al estrés, tanto físico como psíquico, a través de un aumento de la secreción de CRH.

Regulación de la secreción de GH (véase el Capítulo 69)

A diferencia de lo que ocurre con el resto de hormonas adenohipofisarias, la GH está regulada por una neurohormona hipotalámica de carácter estimulador (la GHRH) y otra de carácter inhibidor (la SS; Fig. 67.18). La GHRH estimula la síntesis y la liberación de GH, mientras que la SS inhibe su liberación, pero no ejerce ningún efecto sobre la síntesis. Existe, además, un sistema de *feedback* ejercido por la propia GH y por el IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*, factor de crecimiento tipo insulina 1). La GH inhibe su propia secreción actuando sobre el hipotálamo, concretamente estimulando la liberación de SS. En el caso del IGF-1, su efecto es doble: actúa sobre la hipófisis, inhibiendo directamente la secreción de GH, y sobre el hipotálamo,

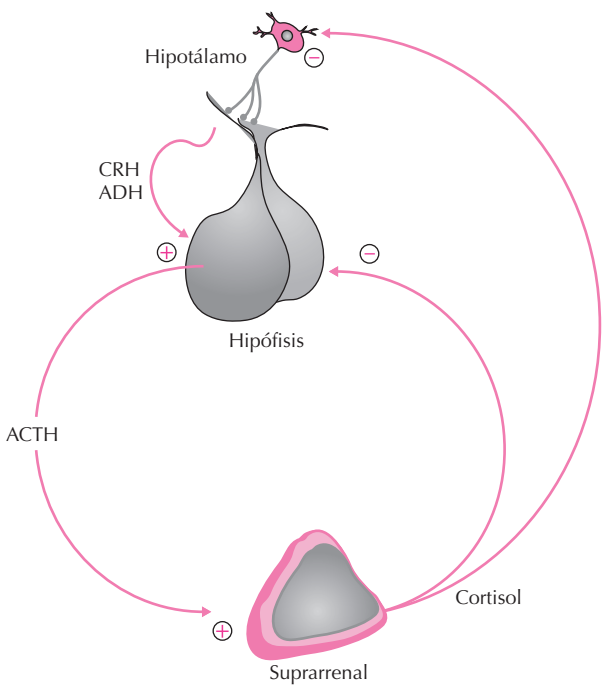


Figura 67.17. Regulación de la secreción de ACTH.

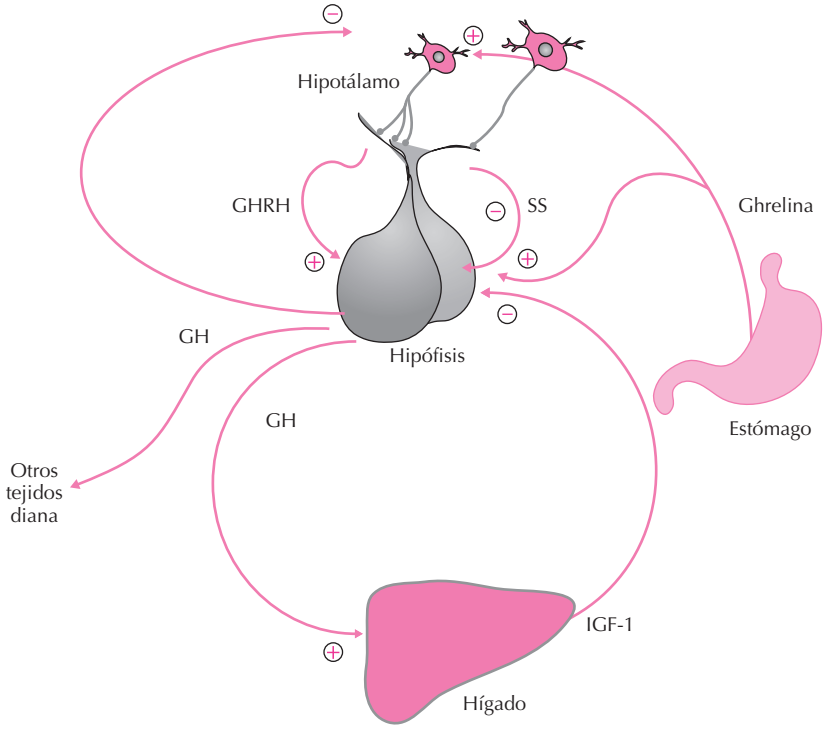


Figura 67.18. Regulación de la secreción de GH.

estimulando la secreción de SS. Aunque el IGF-1 es producido en múltiples tejidos, tan sólo es el IGF-1 hepático el que desempeña un papel importante en la regulación de la secreción de GH. Esto ha podido comprobarse en ratones *knockout* (ratones con inactivación génica selectiva) en los que tras eliminar de forma selectiva la expresión del gen de IGF-1 en hepatocitos se produce un importante aumento de los niveles circulantes de GH.

Recientemente se ha descrito un nuevo péptido liberador de GH denominado Ghrelina, un péptido de 28 aminoácidos que es liberado por las células oxínticas de la mucosa gástrica. La Ghrelina es capaz de estimular la síntesis y la secreción de GH actuando directamente sobre la hipófisis, a través de receptores específicos acoplados a Gs, localizados en la membrana de las células somatotropas. Además, la Ghrelina puede actuar sobre el hipotálamo, estimulando la liberación de GHRH. Sin embargo, todavía no existen datos que demuestren la importancia de esta hormona en la regulación fisiológica de la secreción de GH y, de hecho, los ratones *knockout* de Ghrelina no presentan ninguna alteración del crecimiento ni ninguna diferencia en su fenotipo con relación a los ratones normales.

La secreción de GH está también influenciada por múltiples neurotransmisores, neuropéptidos, hormonas periféricas y señales metabólicas, aunque la mayor parte de ellos actúa de forma indirecta, modulando la liberación de GHRH y/o de SS. Dentro de los neurotransmisores, los más importantes son la noradrenalina, la acetilcolina, la dopamina y el óxido nítrico. Dentro de las hormonas periféricas, las más importantes son el ya mencionado IGF-1 hepático, los glucocorticoides, las hormonas tiroideas, la leptina y los esteroides sexuales. Estos últimos parecen ser los responsables de la existencia de un patrón dimórfico de secreción de GH. Por último, dentro de las señales metabólicas implicadas en el control de la secreción de GH, las más importantes son la glucosa, los ácidos grasos libres (FFA, *free fatty acids*) y algunos aminoácidos circulantes (Tabla 67.4).

Tabla 67.4. Factores que regulan la secreción de GH

Neurotransmisores	Hormonas periféricas	Señales metabólicas
Noradrenalina	IFG-1 hepático	Glucosa
Acetilcolina	Esteroides sexuales	FFA
Dopamina	Glucocorticoides	Aminoácidos
Oxido nítrico	Hormonas tiroideas	
	Leptina	

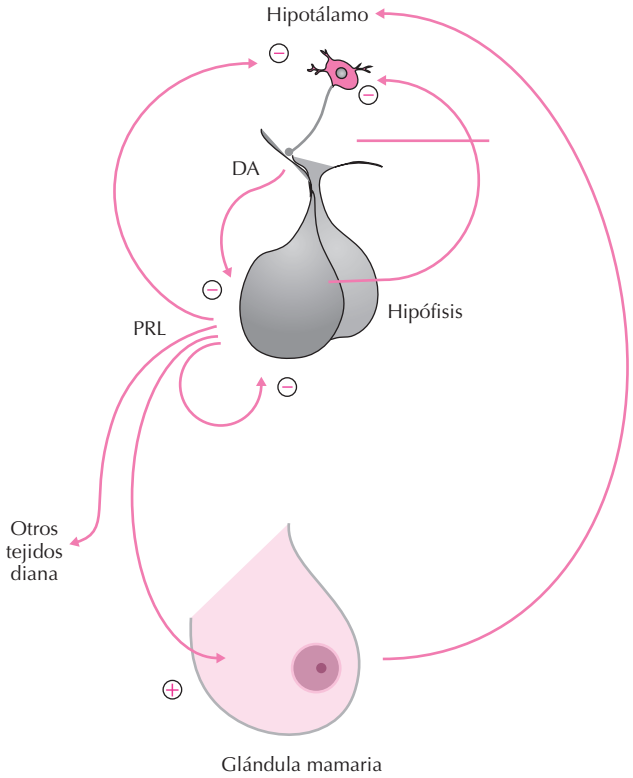


Figura 67.19. Regulación de la secreción de PRL.

Regulación de la secreción de PRL (véase el Capítulo 70)

La PRL es la única hormona hipofisaria que está sujeta a un control inhibitorio tónico, de forma que si se desconecta la hipófisis del hipotálamo se produce un marcado aumento de sus niveles circulantes. El principal estímulo para la secreción de PRL es la succión del pezón, que desencadena un rápido reflejo nervioso que produce una disminución de la liberación de DA por las neuronas del sistema tuberoinfundibular. Al disminuir la secreción de DA desaparece el freno que ésta ejerce sobre las células lactotropas, las cuales incrementan la liberación de PRL (Fig. 67.19). Sin embargo, este reflejo tan sólo es operativo en mujeres lactantes. Cuando se pone en marcha en mujeres no lactantes o en varones, el incremento de los niveles de PRL es muy reducido o no se produce, lo que sugiere que deben de existir otros elementos de control del eje.

Existen múltiples factores capaces de incrementar la liberación de PRL actuando directamente sobre las células lactotropas, entre los que se encuentran la TRH, el péptido inhibitorio vasoactivo (VIP, *vasoactive inhibitory peptide*) y la OT. Sin embargo, su importancia fisiológica es discutible, por lo que no es posible hablar, al menos por el momento, de la existencia de un factor liberador de PRL (PRF, *prolactin-releasing factor*). Las únicas hormonas capaces de estimular la secreción de PRL y que presentan importancia fisiológica son los estrógenos, que incrementan la secreción de PRL durante el embarazo debido a que aumentan el número y el tamaño de las células lactotropas.

Por último, la propia PRL participa en la regulación de su secreción ejerciendo un doble efecto inhibitorio: la PRL actúa sobre la hipófisis inhibiendo su propia secreción y sobre el hipotálamo, estimulando la liberación de DA.

BIBLIOGRAFÍA

Goodman HM. *Basic Medical Endocrinology* 3ª ed. Londres, Academic Press, 2003.

Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology* 10ª ed. Philadelphia, Saunders, 2002.

Pombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica* 3ª ed. Madrid, McGraw-Hill-Interamericana, 2002.

Porterfield SP. *Endocrine Physiology* 2ª ed. St Louis, Mosby, 2001.

Tresguerres JAF. *Tratado de Endocrinología Básica y Clínica*. Madrid, Editorial Síntesis, 2000.

Capítulo 68

Neurohipófisis

Ma. Ángeles Villanúa Bernués

- Introducción
- Estructura, síntesis y secreción
- Acciones de la vasopresina
- Regulación de la secreción de vasopresina
- Acciones de la oxitocina
- Regulación de la secreción de oxitocina
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La neurohipófisis o lóbulo posterior de la hipófisis es el lugar de almacenamiento y secreción de dos hormonas: la vasopresina (AVP, *arginin-vasopressin*), también denominada hormona antidiurética (ADH, *antidiuretic hormone*), y la oxitocina, que se sintetizan en neuronas hipotalámicas. El lóbulo posterior de la hipófisis es una prolongación anatómica del hipotálamo, con el que forma una unidad desde el punto de vista funcional. La neurohipófisis está formada por terminales axónicos de neuronas hipotalámicas cuyos cuerpos neuronales o somas están situados en los núcleos supraóptico y paraventricular, desde donde los axones atraviesan el tallo hipofisario y llegan al lóbulo posterior (Fig. 68.1).

La neurohipófisis es un ejemplo de neurosecreción, es decir, de síntesis y secreción de hormonas por células nerviosas. Las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo son células neurosecretoras que tienen una doble función: por un lado actúan como células nerviosas que reciben y transmiten información eléctrica, y por otro actúan como células endocrinas, porque liberan sus productos de secreción a la circulación.

ESTRUCTURA, SÍNTESIS Y SECRECIÓN

Estructura

Aunque las principales acciones fisiológicas de la vasopresina y de la oxitocina son muy diferentes, ambas hormonas tienen una estructura similar. Son nonapéptidos que tienen un puente disulfuro entre los aminoácidos cisteína de las posiciones 1 y 6 y difieren en los aminoácidos de las posiciones 3 y 8 (Fig. 68.2). Parece que evolutivamente proceden de una molécula común, la vasotocina, que se encuentra en algunos anfibios y peces.

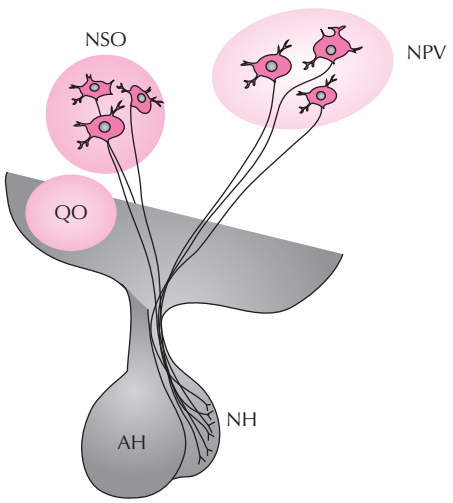


Figura 68.1. Esquema de la unidad hipotálamo-neurohipofisaria, en el que aparecen los núcleos supraóptico (NSO) y paraventricular (NPV) del hipotálamo, donde se sintetizan las hormonas oxitocina y vasopresina, los axones que atraviesan el tallo hipofisario y los terminales axónicos localizados en la neurohipófisis (NH), donde se almacenan las hormonas y desde donde se liberan a la circulación. También se muestran la adenohipófisis (AH) y el quiasma óptico (QO).

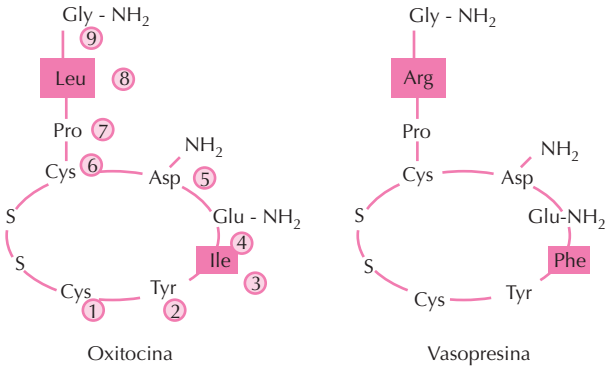


Figura 68.2. Estructura cíclica de la oxitocina y de la vasopresina. Obsérvese que ambas hormonas difieren únicamente en los aminoácidos de las posiciones 3 y 8.

Síntesis

La vasopresina y la oxitocina son sintetizadas, almacenadas y secretadas de forma similar. Ambas hormonas se sintetizan en los somas de las neuronas magnocelulares (así denominadas debido a su tamaño y a su núcleo grande) de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Aunque ambos núcleos hipotalámicos pueden sintetizar las dos hormonas, en cada uno de ellos existe una preponderancia de neuronas específicas para la síntesis de una de las dos hormonas. Así, en las neuronas magnocelulares del núcleo supraóptico predomina la síntesis de vasopresina, mientras que en las del núcleo paraventricular predomina la síntesis de oxitocina.

La vasopresina y la oxitocina se sintetizan de forma independiente en el retículo endoplásmico a partir de precursores o prohormonas que contienen un péptido señal, la hormona y una proteína denominada neurofisina. Una vez sintetizado el precursor, éste se desprende del péptido señal y la hormona junto con la neurofisina pasan al aparato de Golgi, donde se empaquetan en gránulos de secreción.

Hay dos tipos de neurofisinas, la I y la II. La neurofisina I va asociada a la oxitocina, y también se denomina neurofisina estrógeno-dependiente porque los estrógenos son un estímulo potente para su liberación, al igual que lo son para la liberación de oxitocina. La neurofisina II se asocia a la vasopresina, y también se denomina neurofisina nicotín-dependiente, porque la nicotina es un potente estímulo para su liberación, al igual que lo es para la liberación de la vasopresina.

Secreción

Una vez que la vasopresina o la oxitocina junto con su neurofisina correspondiente se han empaquetado en gránulos de secreción, éstos se desplazan a lo largo de los axones neuronales que atraviesan la eminencia media, hasta llegar a la neurohipófisis, donde se almacenan. Una parte de los gránulos almacenados en la neurohipófisis se localiza en zonas cercanas a los capilares, mientras que el resto se localiza en unas expansiones del axón que se denominan cuerpos de Herring. Cuando se estimula la secreción, se secretan en primer lugar los gránulos que están más cercanos a los capilares. El transporte axonal de los gránulos de secreción desde los núcleos hipotalámicos hasta la neurohipófisis dura aproximadamente 2 horas. La función que tienen las neurofisinas es favorecer el transporte axonal de las hormonas.

Los estímulos, fundamentalmente nerviosos, que desencadenan la secreción de vasopresina o de oxitocina desde la neurohipófisis no actúan en la neurohipófisis, sino que actúan sobre el potencial de membrana de los somas de las neuronas magnocelulares de los núcleos hipotalámicos donde se sintetizan las hormonas. En respuesta a esos estímulos se genera en el cuerpo neuronal un potencial de acción que se transmite por el axón y llega al terminal axónico localizado en la neurohipófisis. Allí despolariza la membrana del terminal axónico, produciéndose un flujo de calcio hacia el interior de la célula y la fusión de la membrana del gránulo de secreción con la membrana del axón, liberándose por exocitosis el contenido de los gránulos a la circulación. Una vez que se han liberado los gránulos a la circulación, se separa la hormona de su neurofisina correspondiente, de forma que tanto la vasopresina como la oxitocina circulan en la sangre fundamentalmente en forma libre, ya que la vasopresina en parte circula unida a las plaquetas. Sus vidas medias son cortas, entre 5 y 10 minutos, y se metabolizan en el hígado y en sus principales órganos diana (el riñón para la vasopresina y la mama y el útero para la oxitocina).

El proceso de neurosecreción o acoplamiento despolarización-secreción comprende en realidad dos secuencias de procesos: 1) la generación del potencial de acción y su propagación al terminal axónico y 2) biosíntesis del precursor y transporte axonal del gránulo de secreción hasta la neurohipófisis (Fig. 68.3).

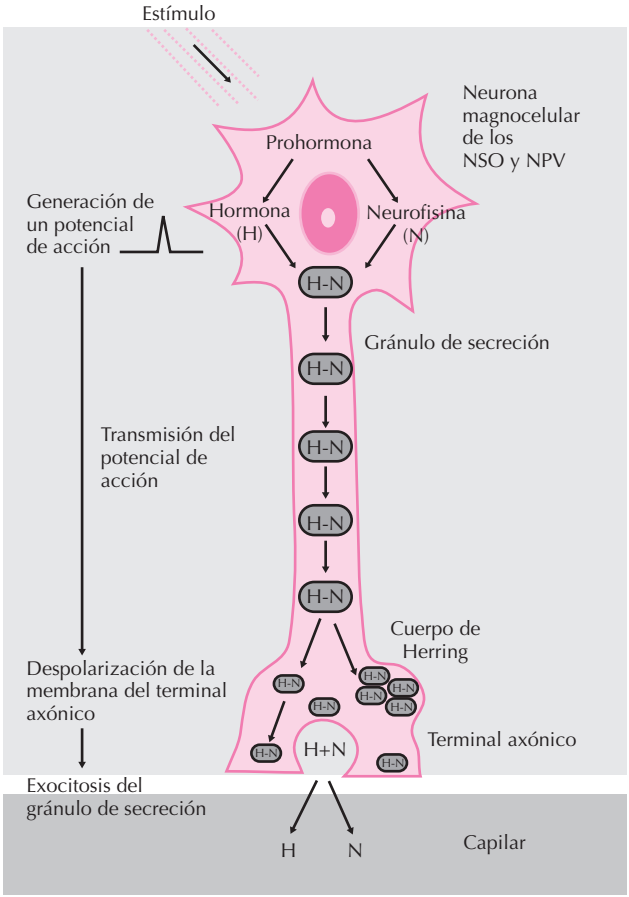


Figura 68.3. Esquema de la síntesis hipotalámica, el transporte y la secreción neurohipofisaria de las hormonas oxitocina y vasopresina. Las hormonas se transportan en gránulos de secreción desde el hipotálamo hasta la neurohipófisis, unidas a sus neurofisinas correspondientes.

ACCIONES DE LA VASOPRESINA

La vasopresina tiene diversas acciones, aunque las más importantes las realiza sobre el riñón y sobre el sistema cardiovascular. La vasopresina ejerce sus acciones a través de dos tipos de receptores, los V1 y los V2. Los receptores V1 median las acciones extrarrenales de la ADH y están acoplados a la fosfolipasa C, con aumento de la tasa de recambio del inositol trifosfato y aumento del calcio intracelular. Los receptores V2 median las acciones renales de la ADH y están acoplados a proteínas G, con activación de la adenil ciclasa y aumento del AMPc.

Acciones renales

La acción más estudiada de la vasopresina ha sido su acción antidiurética, que realiza en el riñón estimulando la reabsorción de agua, lo que resulta en un aumento en la osmolaridad de la orina. La ADH ejerce esta acción en la parte final del túbulo distal y en los túbulos colectores, tanto corticales como medulares, aumentando su permeabilidad al agua. Cuando la ADH se une a los receptores V2 situados en las membranas basolaterales del epitelio tubular, las acuoporinas, que son proteínas intracelulares, se fusionan con la membrana luminal formando canales para el agua, con lo que aumentan su permeabilidad. En presencia de ADH, el agua se reabsorbe hacia el intersticio medular a favor de gradiente, ya que la osmolaridad del intersticio medular es mayor que la osmolaridad del líquido tubular. En

ausencia de ADH, en cambio, se produce muy poca reabsorción de agua, ya que, a pesar de existir el gradiente osmótico adecuado, las paredes de los túbulos son prácticamente impermeables al paso de agua. Cuando hay una secreción insuficiente de ADH debida a un proceso patológico, este trastorno se conoce como diabetes insípida y se caracteriza por la formación de cantidades exageradas de orina diluida, lo que provoca polidipsia (aumento de la sensación de sed) e incapacidad para formar orina concentrada. Cuando existe una hipersecreción de ADH por un proceso patológico, lo que se conoce con el nombre de síndrome de secreción inadecuada de ADH, se produce una retención excesiva de agua, lo que provoca expansión del volumen del líquido extracelular y disminución de la osmolaridad plasmática, además de incapacidad para formar orina diluida.

La ADH también contribuye a crear el gradiente osmótico corticomedular en el intersticio renal, ya que aumenta la permeabilidad a la urea en el túbulo colector de la médula interna, por lo que la urea se reabsorbe hacia el intersticio medular pasivamente y después de haberse producido la reabsorción del agua. En algunas especies, aunque no en el ser humano, se ha descrito que la ADH aumenta la salida de sodio desde el segmento ascendente grueso del asa de Henle hacia el intersticio medular, acción que contribuye a aumentar la osmolaridad del intersticio porque favorece el mecanismo de concentración por contracorriente.

La ADH disminuye el flujo sanguíneo medular porque constriñe los vasos rectos. Este efecto tiene importancia en el mantenimiento de la hiperosmolaridad del intersticio medular.

La ADH tiende a disminuir la velocidad o tasa de filtración glomerular al actuar sobre el corpúsculo renal provocando la contracción de las células mesangiales, lo que disminuye el coeficiente de filtración glomerular al disminuir la superficie capilar efectiva (Fig. 68.4).

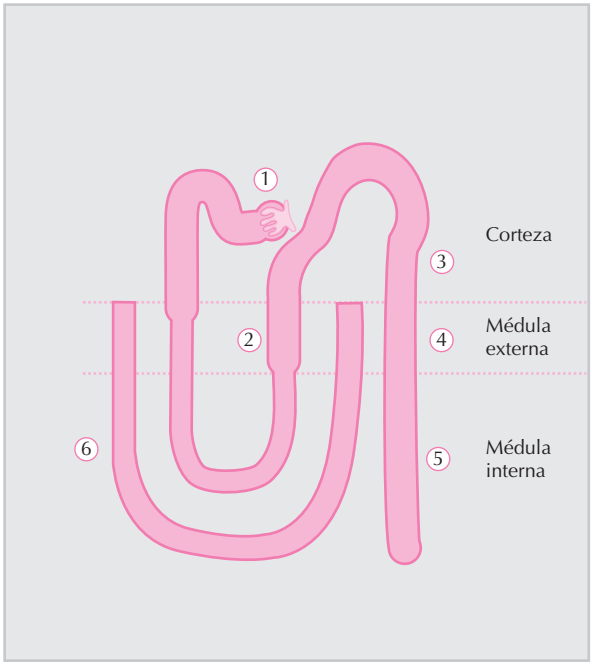


Figura 68.4. Lugares de acción de la vasopresina en el riñón. 1: Corpúsculo renal, 2: Segmento ascendente grueso del asa de Henle, 3: Túbulo colector cortical, 4: Túbulo colector de la médula externa, 5: Túbulo colector de la médula interna, 6: Vasos rectos.

Acciones cardiovasculares

La ADH recibe también el nombre de vasopresina porque es un vasoconstrictor potente cuando se encuentra en concentraciones elevadas, lo que ocurre después de una hemorragia importante. La ADH actúa sobre el músculo liso de las arteriolas produciendo un aumento de la resistencia periférica total y un aumento de la presión arterial. No todos los lechos vasculares responden igual a la acción de la ADH; los más sensibles a su acción vasoconstrictora son el muscular, el mesentérico y el coronario, por lo que la ADH puede participar en la redistribución del flujo sanguíneo en situaciones de hipovolemia. Los efectos vasoconstrictores son mediados a través de los receptores V1, pero la ADH también es capaz de producir vasodilatación a través de los receptores V2. Generalmente, predominan los efectos vasoconstrictores que son la base del papel que tiene la ADH en la regulación aguda de la presión arterial.

La ADH también tiene acciones sobre el sistema nervioso central que afectan a la función cardiovascular. A través de estas acciones centrales parece desempeñar un papel en el control de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca tanto en animales normotensos como hipertensos.

Otras acciones

La ADH estimula la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) de dos maneras. Una, actuando como factor liberador hipotalámico a través de axones que terminan en la eminencia media, en contacto con los capilares del sistema porta-hipofisario. Otra, actuando en el hipotálamo estimulando la síntesis y liberación de la hormona hipotalámica liberadora de la ACTH, la CRH (*corticotropin-releasing hormone*) (véase Capítulo 67).

La ADH, actuando como neurotransmisor, puede jugar un papel en el funcionamiento del sistema nervioso central, ya que se ha descrito que estimula los procesos de aprendizaje y memorización, así como los patrones de receptividad sexual y la conducta maternal. La ADH también tiene una acción antipirética.

En el hígado la ADH estimula la glucogenólisis y la liberación de glucosa a la circulación.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE VASOPRESINA

En la regulación de la secreción de ADH intervienen dos tipos de factores: osmóticos y no osmóticos. Ambos

mecanismos de regulación hacen que la ADH juegue un papel importante en el control de la osmolaridad y del volumen del líquido extracelular y, mediante el control de este compartimento líquido del organismo, la ADH interviene en el control de la osmolaridad y del volumen de los líquidos corporales.

Factores osmóticos

La osmolaridad del líquido extracelular controla la síntesis y la secreción de ADH, de manera que un aumento en la osmolaridad del líquido extracelular debida por ejemplo a una situación de deshidratación, estimula la síntesis y la secreción de ADH, que al aumentar la reabsorción da agua en los túbulos colectores, aumenta la cantidad de agua en el líquido extracelular, normalizando así su osmolaridad. Por otro lado, una disminución de la osmolaridad del líquido extracelular por debajo del umbral osmótico, debido por ejemplo a la ingestión de una sobrecarga acuosa, inhibe totalmente la síntesis y secreción de ADH, y deja de reabsorberse agua en los túbulos colectores, lo que disminuye el volumen del líquido extracelular, normalizando así su osmolaridad. Los cambios en la osmolaridad del líquido cefalorraquídeo también modifican la secreción de ADH. El umbral osmótico es variable y está determinado genéticamente, pero suele oscilar entre 280 y 290 mOsm/kg H_2O.

El cambio en la osmolaridad del líquido extracelular es el principal factor que regula la secreción de ADH. Un cambio en la osmolaridad plasmática de tan sólo un 1% es suficiente para modificar la secreción de ADH.

Los cambios en la osmolaridad son detectados por neuronas especializadas que actúan como osmorreceptores, y que parecen detectar estos cambios al encogerse (pierden agua) o hincharse (ganan agua), en respuesta al gradiente osmolar que crea el aumento o la disminución de la osmolaridad del líquido que rodea a estas células. Los osmorreceptores muestran especificidad por ciertos solutos. Cualquier soluto que no atraviese rápidamente las membranas celulares, como por ejemplo el sodio, crea el gradiente osmótico y estimula la secreción de ADH, mientras que solutos que entran libremente en las células, como la urea, no estimulan la secreción de ADH. Aunque parece que las propias neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular pueden actuar como osmorreceptores, los osmorreceptores más importantes están localizados en dos zonas muy vascularizadas del sistema nervioso central y excluidas de la barrera hematoencefálica, el órgano vascular de la lámina terminal y el órgano subfornical. Se ha sugerido que otros osmorreceptores periféricos localizados en el hígado, la boca y el estómago que detectan el impacto osmótico de la comida y la ingesta de líquidos también pueden participar en el control de la secreción de ADH.

Los cambios en la osmolaridad detectado por los osmorreceptores también modifican la sensación de sed. Cuando se produce un aumento en la osmolaridad de un 2% (umbral de osmolaridad algo superior que para la secreción de ADH), se estimula el centro de la sed, que está constituido por un grupo de neuronas situado en el hipotálamo anterior, lo que lleva a beber agua. Por tanto, la secreción de ADH puede preceder a la activación de la sed en el mantenimiento del equilibrio hídrico y de la tonicidad. La sensación de sed se sacia bebiendo, incluso antes de que se haya absorbido una cantidad suficiente de agua en el tubo digestivo para corregir la osmolaridad plasmática. Los receptores bucofaríngeos y gastrointestinales superiores parecen estar involucrados en esta respuesta. Sin embargo, el alivio de la sensación de sed gracias a estos receptores es efímero, y la sed sólo se sacia totalmente cuando se corrige la osmolaridad plasmática.

Factores no osmóticos

Los factores no osmóticos son factores hemodinámicos que implican cambios en el volumen del líquido extracelular. Los cambios en la volemia modifican la secreción de ADH. Una disminución de la volemia estimula la secreción de ADH, que al disminuir la diuresis produce un aumento de la volemia, mientras que un aumento del volumen plasmático inhibe la secreción de ADH, que al aumentar la diuresis produce una disminución de la volemia. La secreción de ADH también está regulada por cambios en la presión arterial, de forma que una disminución de la presión arterial estimula la secreción de ADH, mientras que un aumento de la presión arterial inhibe la secreción de ADH.

Los receptores responsables de la respuesta a las variaciones de volumen se localizan en zonas de baja presión, la aurícula izquierda y los vasos pulmonares y, como son sensibles al estiramiento de su pared, se denominan barorreceptores de baja presión. Los receptores responsables de la respuesta a las variaciones de la presión arterial se localizan en zonas de alta presión del sistema circulatorio, el seno carotídeo y el cayado aórtico, y se denominan barorreceptores de alta presión. Las señales de ambos tipos de barorreceptores se transportan por fibras aferentes de los nervios vago y glosofaríngeo hasta los centros del tronco encefálico encargados del control cardiovascular. A continuación, y en respuesta a estas entradas, se modifica la actividad del sistema nervioso autónomo y la secreción de ADH. Normalmente estos barorreceptores ejercen una inhibición tónica sobre la liberación de ADH. Por tanto, la reducción del volumen sanguíneo disminuye la presión sobre los barorreceptores y su frecuencia de descarga, lo que se traduce en una disminución en la actividad parasimpática y en un aumento de la actividad simpática y de la secreción de ADH.

La sensibilidad del sistema barorreceptor es menor que la de los osmorreceptores, ya que se necesita un descenso de un 5 a 10% en la volemia o en la presión arterial para que se estimule la secreción de ADH. La relación entre la disminución de volumen y la secreción de ADH sigue una función exponencial, a diferencia de la relación entre los niveles circulantes de ADH y la osmolaridad plasmática, que es lineal (Fig. 68.5).

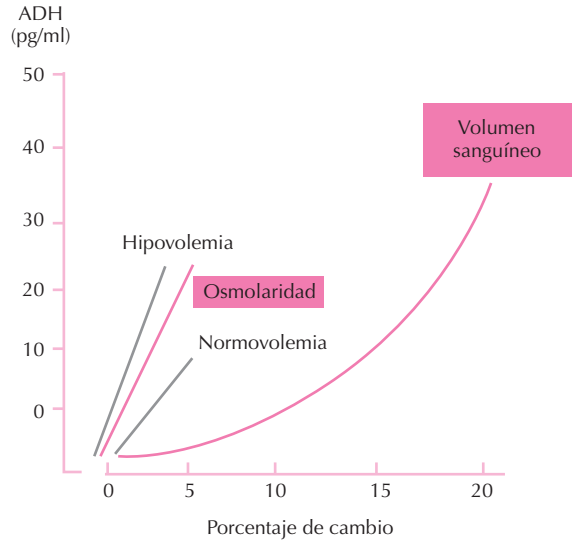


Figura 68.5. Concentraciones plasmáticas de vasopresina o ADH en relación con los aumentos en la osmolaridad plasmática (en situación de normovolemia e hipovolemia) y con las disminuciones del volumen sanguíneo. Obsérvese que en el eje de abscisas se expresan los porcentajes de cambio de ambas variables.

Los dos principales estímulos de la secreción de ADH interaccionan entre sí. Los aumentos o disminuciones del volumen plasmático refuerzan las respuestas osmorreceptoras al elevar o descender, respectivamente, el umbral para la liberación osmótica de ADH. Por ejemplo, y como puede observarse en la Figura 68.5, la disminución de volumen, al disminuir el umbral osmótico, desvía hacia la izquierda la recta que relaciona los niveles de ADH y la osmolaridad, lo que implica una potenciación de su secreción. En condiciones normales, en ausencia de cambios importantes en el volumen plasmático, el sistema de los osmorreceptores es el principal regulador de la secreción de ADH. Pero si existe una situación de hipovolemia importante, la barorrecepción puede imponerse a la regulación osmótica. Es decir, que la secreción de ADH se puede estimular aun cuando la osmolaridad plasmática sea inferior al umbral de 280 mOsm/kg H_2O. En estas situaciones, la conservación del volumen se realiza a expensas de la osmolaridad plasmática.

La sensación de sed también se estimula ante la disminución de la volemia o de la presión arterial y, al igual que ocurría con los cambios en la osmolaridad, se necesita un cambio mayor de volumen para estimular el mecanismo de la sed (10-15%) que para estimular la secreción de ADH (5-10%).

Otros estímulos

La angiotensina II, cuyas concentraciones aumentan cuando se reduce la volemia y la tensión arterial, estimula la secreción de ADH y el mecanismo de la sed. Otros factores que estimulan la secreción de ADH son: el dolor, las náuseas, los vómitos y la hipertermia. Lo mismo ocurre tras la administración central (intrahipotalámica) de agentes colinérgicos, citoquinas como la IL-1 y la norepinefrina actuando sobre receptores α_1.

Hay otros factores que inhiben la secreción de ADH, por ejemplo, la hipotermia, el exceso de glucocorticoides, el etanol y el péptido auricular natriurético.

ACCIONES DE LA OXITOCINA

Las acciones de la oxitocina están relacionadas con la función reproductora, y las realiza sobre la glándula mamaria y sobre el útero. Ambas acciones están mediadas por un único tipo de receptor, parecido a los receptores V1 de la vasopresina, de modo que la unión de la oxitocina a su receptor lleva a un aumento en la concentración intracelular de calcio.

Acciones sobre la glándula mamaria

La oxitocina desempeña un papel especialmente importante en la lactancia, papel que es más exclusivo y mejor conocido que el referente al parto. En la lactancia, la oxitocina provoca la eyección de la leche a través del pezón, al contraer las células mioepiteliales de los alveolos mamarios y de los conductos galactóforos.

Poco antes del parto aparecen los receptores de oxitocina en las células mioepiteliales, su número aumenta después del parto y desaparecen con el destete.

La adrenalina puede inhibir la acción de la oxitocina sobre la glándula mamaria de dos formas, una porque es un vasoconstrictor que disminuye el aporte de oxitocina circulante, y otra, porque antagoniza con la oxitocina a nivel de sus receptores en las células mioepiteliales.

Acciones sobre el útero

En el parto, la oxitocina estimula la contracción del miometrio uterino. El útero se vuelve muy sensible a la acción de la oxitocina en el momento del parto, al aumentar el número de receptores para la hormona, lo que ocurre tanto en el miometrio como en la decidua. Mientras que la unión de la oxitocina a los receptores del miometrio provoca directamente su contracción, en la decidua la oxitocina estimula la producción de prostaglandina $F_{2\alpha}$, que también participa en los procesos de contracción. El aumento en el número de receptores para la oxitocina antes del parto se debe al aumento de la relación estrógenos/progesterona, lo que ocurre fundamentalmente debido a la disminución de las concentraciones circulantes de progesterona, ya que esta hormona disminuye el número de receptores, mientras que los estrógenos lo aumentan.

El papel de la oxitocina en el parto no está totalmente aclarado. Interviene en la fase de expulsión, al aumentar la

frecuencia y la intensidad de las contracciones. Sin embargo, su papel en el comienzo del parto está menos claro, aunque hay datos que lo apoyan. El comienzo del parto parece estar mediado más por mecanismos paracrinos que endocrinos. Dentro de estos mecanismos paracrinos estaría la oxitocina fetal, y no la materna, que jugaría un papel en la fase de expulsión.

Otras acciones

En el varón se ha descrito un aumento en las concentraciones circulantes de oxitocina durante la eyaculación. La oxitocina provoca la contracción del músculo liso de los vasos deferentes, lo que favorece el transporte de esperma.

La oxitocina estimula la secreción de prolactina.

Se han descrito receptores para oxitocina en el ovario y, aunque sus funciones no son bien conocidas, podría jugar un papel en el control de la función lútea.

Hay receptores para la oxitocina en el riñón, el corazón y los vasos sanguíneos. La oxitocina incrementa la excreción renal de electrólitos, teniendo un efecto natriurético y kaliurético. La oxitocina parece disminuir la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se han descrito efectos vasodilatadores y vasoconstrictores, dependiendo del tipo de vasculatura y del tono de la misma. Por ejemplo, la oxitocina es muy eficaz contrayendo las arterias y venas umbilicales. Sin embargo, todavía no se sabe si la oxitocina es importante en el control cardiovascular en el hombre.

La oxitocina actuando como neurotransmisor en el sistema nervioso central influye en diversas conductas, como la maternal, la sexual (facilita el apareamiento) y la alimentaria (la ablación del núcleo paraventricular da lugar a hiperfagia y obesidad en la rata). También participa en los procesos de memoria y aprendizaje, en la antinocicepción y en la termorregulación.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE OXITOCINA

La regulación de la secreción de oxitocina se realiza mediante reflejos neuroendocrinos, que se originan en sus dos principales órganos diana: la glándula mamaria y el útero.

Glándula mamaria

La glándula mamaria tiene receptores que son sensibles a la presión y a la succión, pero también simplemente al contacto. El recién nacido no tiene fuerza para succionar; lo que hace es excitar las terminaciones nerviosas del pezón. Esta información nerviosa se dirige a la médula espinal, asciende por el haz espinotalámico y llega a centros de relevo del tronco del encéfalo (entre otros, centros de relevo del mesencéfalo), para estimular finalmente a las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular, lo que da lugar al aumento de la síntesis y la secreción de oxitocina desde la neurohipófisis.

La eyección de leche no es continua, sino que es intermitente, como consecuencia de la secreción pulsátil de la oxitocina, aun cuando las terminaciones nerviosas del pezón se estimulen de forma continua. La cantidad de oxitocina liberada es proporcional al estímulo del pezón, de manera que si aumenta el número de crías lactantes, aumenta la secreción de la hormona. La secreción refleja de oxitocina también puede desencadenarse en la madre antes del amamantamiento, cuando juega o prepara a su hijo para el mismo (Fig. 68.6).

Útero

Durante el parto y en la fase de expulsión, al estimularse los mecanorreceptores del cuello uterino por la dilatación que provoca el feto, esta información nerviosa que asciende por la médula espinal llega al hipotálamo, estimulando la síntesis y secreción de oxitocina (Fig. 68.6).

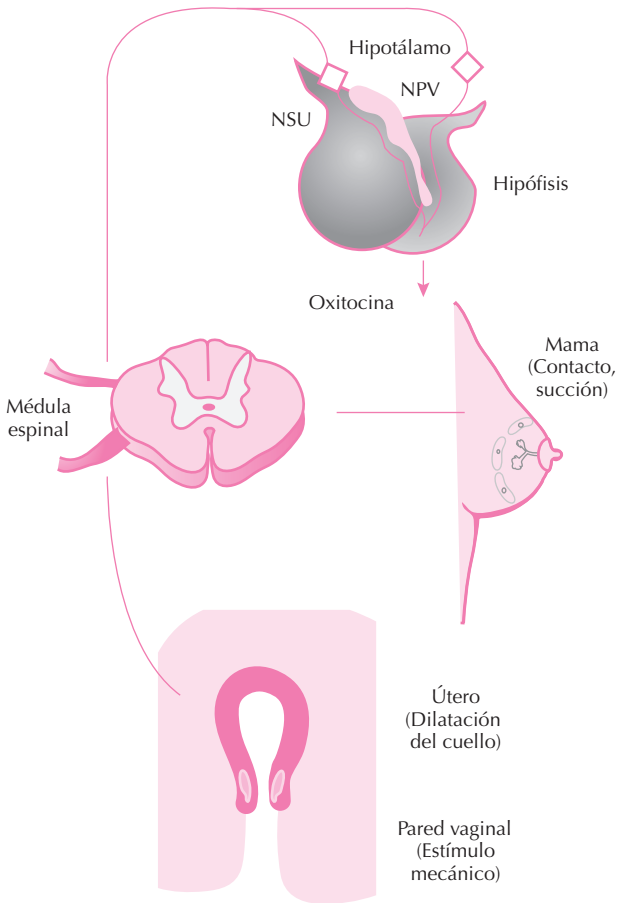


Figura 68.6. Reflejos que desencadenan la secreción de oxitocina y que proceden de la mama (durante la lactancia), del útero (durante el parto) y de la pared vaginal (durante el coito).

El estímulo mecánico de la pared vaginal, por ejemplo, durante el coito, activa mecanorreceptores que también inducen por vía refleja un aumento en la secreción de oxitocina. Ésta, al estimular las contracciones de la musculatura lisa uterina, facilitaría el transporte del esperma, aumentando las posibilidades de fertilización (Fig. 68.6).

Otros estímulos

Aunque en menor medida que la vasopresina, la secreción de oxitocina aumenta en respuesta a la hiperosmolaridad y a la hipovolemia.

En el hombre, parece que la activación de mecanorreceptores de las vesículas seminales y de los genitales externos desencadena la secreción de oxitocina.

Hay diferentes neurotransmisores y hormonas que regulan la secreción de oxitocina. Entre los que la estimulan se encuentran la acetilcolina, la noradrenalina actuando por medio de receptores α-adrenérgicos, la dopamina, el glutamato, los estrógenos y la propia oxitocina. La progesterona inhibe la secreción de oxitocina, y los opioides median la inhibición de la liberación de oxitocina que provoca el estrés.

BIBLIOGRAFÍA

Aguilar Benítez De Lugo E. Neurohipófisis. En: Tresguerres JAF *et al*. (ed.). *Fisiología Humana*. McGraw Hill, 1999; 862-871.

Antunes-Rodrigues J *et al*. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev* 2004; 84:169-208.

Blanks AM, Thornton S. The role of oxytocin in parturition. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110:46-51.

Botella Llusiá J. El ciclo gravídico normal (Endocrinología de la gestación, parto y lactación). En: Tresguerres JAF, Aguilar Benítez de Lugo E, Devesa Múgica J, Moreno Esteban B (eds.). *Tratado de Endocrinología Básica y Clínica*. Síntesis, 2000; 656-696.

Hadley ME. Hormonas neurohipofisarias. En: *Endocrinología*. Prentice hall, 1997; 147-176.

Lohmeier TH. Neurohypophysial hormones. *Am J Pysiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285:R715-R717.

Parada J, Ubilla E. Neurohipófisis. En: *Fisiología Endocrina*. Tresguerres JAF (ed.). Eudema, 1989; 96-125.

Rodríguez J, López Vidriero E. Fisiología de la vasopresina. En: Tresguerres JAF, Aguilar Benítez de Lugo E, Devesa Múgica J, Moreno Esteban B (eds.). *Tratado de Endocrinología Básica y Clínica*. Síntesis, 2000; 1408-1420.

Russell JA, Leng G. Veni, vidi, vici: the neurohypophysis in the twentieth century. *Exp Physiol* 2000; 85S:1S-6S.

Share L, Schneider EG. The neuroendocrinology of fluid balance. En: *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Conn PM, Freeman ME (eds.). Humana Press, 2000; 241-257.

Tucker HA. Neuroendocrine regulation of lactation and milk ejection. En: *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Conn PM, Freeman ME (eds.). Humana Press, 2000; 163-180.

Capítulo 69

Hormona de crecimiento

Víctor Arce, Jesús A. F. Tresguerres y Jesús Devesa

- Introducción
- Estructura, síntesis y secreción
- Secreción de GH
- Receptor de GH (GH-R)
- Regulación de la secreción de GH
- Cambios en la secreción de GH con la edad
- Acciones biológicas de la GH
- Factores de crecimiento tipo insulina (IGF)
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La hormona de crecimiento (GH, *growth hormone*) hipofisaria se sintetiza principalmente en las células somatotropas de las zonas laterales de la adenohipófisis, desde donde se vierte a la circulación. La hipófisis humana contiene entre 5 y 10 mg de GH, lo que supone un 10% del peso en seco de la glándula. Aproximadamente un 90% de la GH sintetizada por las células somatotropas es una proteína de 191 aminoácidos, con un peso molecular de 22 650 D, denominada GH-22KD. El 10% restante corresponde sobre todo a una proteína de 20 269 D (GH-20KD), que carece de los aminoácidos localizados entre las posiciones 32 y 46. Hay también una pequeña cantidad de variantes, originadas por modificaciones químicas (desamidación, acetilación, agregación) de las formas anteriores, cuya significación fisiológica no ha sido totalmente esclarecida.

La síntesis y la secreción de GH por la hipófisis están controladas por el hipotálamo (Fig. 69.1), fundamentalmente mediante dos neurohormonas: una de carácter estimulador, la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*), y otra de carácter inhibidor, la somatostatina (SS o SRIF, *somatotropin release-inhibiting factor*). A su vez, tanto la síntesis como la liberación de GHRH y SS se regulan por un gran número de neurotransmisores, hormonas y señales metabólicas. La liberación de estas neurohormonas a la circulación portal hipotálamo-hipofisaria ocurre de forma rítmica y alternante, lo que lleva a que la secreción de GH sea episódica. Cada bolsa de secreción es originada por un aumento de la liberación de GHRH junto con una disminución de la liberación de SS. Se establece así un ritmo hipotálamo-somatotropo (HSR), de máxima amplitud durante la fase de sueño de ondas lentas (Fig. 69.2), variable en cuanto a la intensidad y frecuencia de los episodios secretores en función de la edad y el género (Fig. 69.1). La generación y la modulación de este ritmo parecen claves para la optimización de los efectos biológicos de la hormona.

Además de la GHRH y la SS, otros factores hipotalámicos y periféricos pueden estar implicados en el control de la secreción de GH. Éste es el caso de los péptidos denominados genéricamente GHRP (*growth hormone-releasing peptides*) y más concretamente del factor gástrico ghrelin. Sobre la síntesis y/o la liberación de todos estos factores actuarían una serie de neurotransmisores, otras hormonas y señales metabólicas (Fig. 69.3).

La GH no actúa de forma específica sobre un determinado órgano diana, sino que ejerce sus acciones sobre todo el organismo. Por sus acciones sobre el sistema esquelético, la GH resulta clave para el mantenimiento de un crecimiento corporal armónico y para la consecución de una talla adulta normal. Estos efectos se obtienen tanto por una acción directa de la GH sobre dichos tejidos como a través del incremento de la síntesis de IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*, factor de crecimiento tipo insulina 1), fundamentalmente en el hígado y el hueso. Sin embargo, el efecto biológico más importante de la GH ocurre en el metabolismo intermediario (Tabla 69.1), por medio de sus acciones anabolizante, lipolítica y diabetógena, que se realizan de una forma perfectamente integrada para conseguir como efecto final el crecimiento, o atender a las regulaciones metabólicas y nutricionales del organismo una vez finalizado aquél. La GH ejerce también importantes efec-

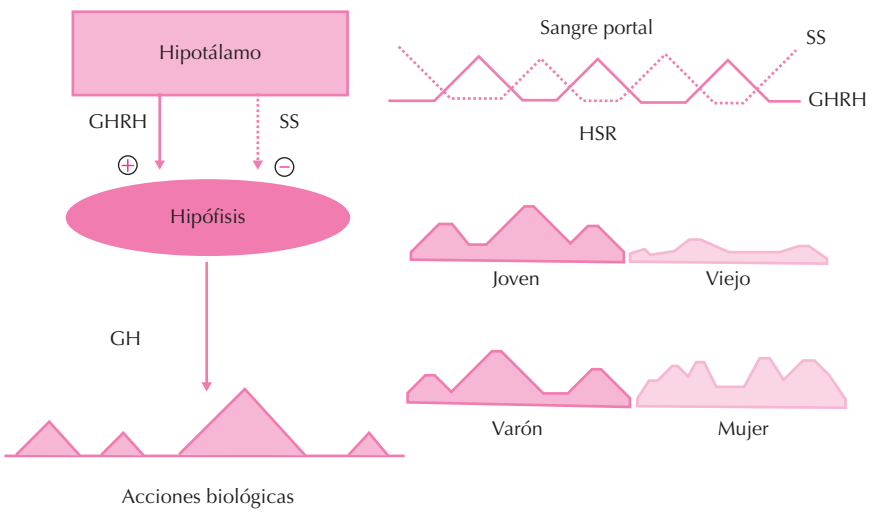


Figura 69.1. Esquema general sobre el control y los cambios en la secreción de GH. La GHRH estimula y la SS inhibe la secreción de la hormona en la hipófisis. El patrón de secreción de ambos neuropéptidos en la circulación portal es rítmico y alternante, con un desfase de 180°. Ello lleva al establecimiento de un ritmo hipotálamo-somatotropo (HSR), condicionante de una secreción episódica de la hormona clave para la optimización de sus efectos biológicos. Esta secreción presenta un dimorfismo sexual y alcanza el máximo en cuanto a amplitud de los pulsos hacia la pubertad, y disminuye más tarde progresivamente en relación con la edad. Trazo continuo, estimulación; trazo discontinuo, inhibición.

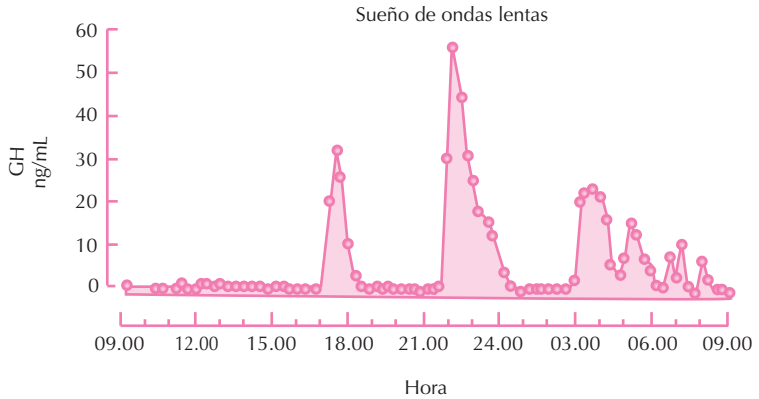


Figura 69.2. Muestra de secreción episódica de GH en un joven prepúber a lo largo de 24 horas. Los picos de mayor amplitud se alcanzan entre 1/3 y 1 hora después de haber comenzado el sueño, coincidiendo con la fase del sueño de ondas lentas de éste.

tos sobre el sistema inmunitario y la hematopoyesis, el sistema cardiovascular, el equilibrio hidrosalino, las gónadas, la glándula mamaria y determinados procesos cognitivos. De hecho, existe síntesis de una GH idéntica a la hipofisaria en diversos tejidos extrahipofisarios, en particular en las células hemáticas y la glándula mamaria. El significado fisiológico de estas variantes extrahipofisarias estaría en relación con mecanismos de control local del crecimiento y muerte celular.

ESTRUCTURA, SÍNTESIS Y SECRECIÓN

Estructura del gen hGH-N

La GH está codificada por un único gen, localizado en el brazo largo del cromosoma 17, perteneciente a una familia de cinco genes relacionados entre sí: *cluster* de genes GH. Se trata del gen hGH-N (*human growth hormone-normal*) o gen hGH-1; el gen hCS-L (*human chorionic somatomammotropin-like*) o gen hPL-1; el gen hCS-A (*human chorionic somatomammotropin-A*) o gen hPL-4; el gen hGH-V (*human growth hormone-variant*) o gen hGH-2 y el gen hCS-B (*human chorionic somatomammotropin-B*) o gen hPL-3 (Fig. 69.4). El gen hGH-N es el que codifica la GH hipofisaria, leucocitaria y, probablemente, la sintetizada en la glándula mamaria; el resto de miembros del *cluster* se expresa en las células del sincitiotrofoblasto, y codifica las somatotropinas placentarias. Todos ellos proceden de un gen ancestral común que divergió por medio de duplicaciones, exclusivo de primates, hace aproximadamente 350 millones de años, dando origen a los genes de la GH y la prolactina (PRL). Entre los miembros del *cluster* hay una gran homología en su secuencia de nucleótidos (superior al 90%) y una serie de características comunes: su organización es similar, con 5 regiones codificantes, o exones, separadas entre sí por 4 regiones no codificantes, o intrones (Fig. 69.4); y en todos ellos se produce una serie de procesamientos alternativos del ARNm, de forma que cada gen codifica varios péptidos. De interés, además del gen GH-N, es el GH-V placentario, hoy conocido como clave por su participación en el crecimiento fetal.

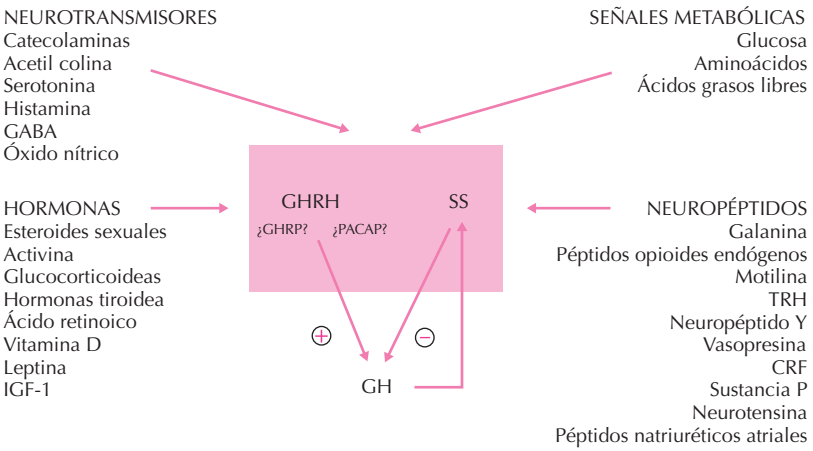


Figura 69.3. Modelo teórico de participación de una serie de factores en el control de GH.+: estimulación; -: inhibición.

Tabla 69.1. Acciones biológicas de la GH

Metabólicas	– Anabolizante: incremento neosíntesis proteica – Lipolítica: incremento ácidos grasos circulantes – Diabetógena: hiperglucemia
Tróficas	– Corazón – Gónadas – Riñón – Tejido conectivo – Mama
Sistema inmunitario	
Equilibrio hidrosalino	
Hematopoyesis	
SNC	– Procesos cognitivos
Crecimiento	– Lineal y local

Tabla 69.2. Acciones biológicas de GHF-1

Transcripción	Genes GH PRL b-TSH GHRH-R GHF-1
Tróficas	Poblaciones celulares Somatotropas Lactotropas Tirotropas

Regulación del gen hGH-N

El más importante de los factores de transcripción implicados en el control de la expresión del gen hGH-N es GHF-1 (*growth hormone factor-1*, factor de la hormona de crecimiento 1). Se trata de una proteína que pertenece a la familia de factores de transcripción implicados en procesos de desarrollo y diferenciación celular. En la hipófisis controla de forma específica la transcripción de los genes de GH y PRL en las células somatotropas y lactotropas respectivamente, pero también la del gen que codifica la cadena β de la TSH, el gen del receptor de GHRH y la de su propio gen (Tabla 69.2). GHF-1 resulta también esencial para el desarrollo, la diferenciación y la supervivencia de las células somatotropas, lactotropas y algunas poblaciones de tirotropas.

Además de por GHF-1, la transcripción del gen de GH en seres humanos se incrementa también por la GHRH y por glucocorticoides y se inhiben por la SS y activina. El efecto de la GHRH está principalmente mediado por un incremento de los niveles de AMPc intracelular. Tanto la SS como la activina contrarrestan el efecto de la GHRH a través de una inhibición de la síntesis de AMPc. En el caso de los glucocorticoides, su efecto se produce por acción directa de su receptor sobre los elementos de respuesta localizados en el promotor y en el primer exón.

Variantes moleculares de GH

Como resultado de la activación de la transcripción del gen de GH se generan las formas de 22 kD y 20 kD. Esta última aparece en un 10% de los procesamientos del transcrito primario, como resultado de un procesamiento alternativo. La proteína resultante de la traducción de este ARNm presenta, por tanto, una deleción interna de 15 aminoácidos (los comprendidos entre las posiciones 32 y 46).

Hay además variantes acetiladas, formas desamidadas, dímeros y oligómeros, constituidos por la combina-

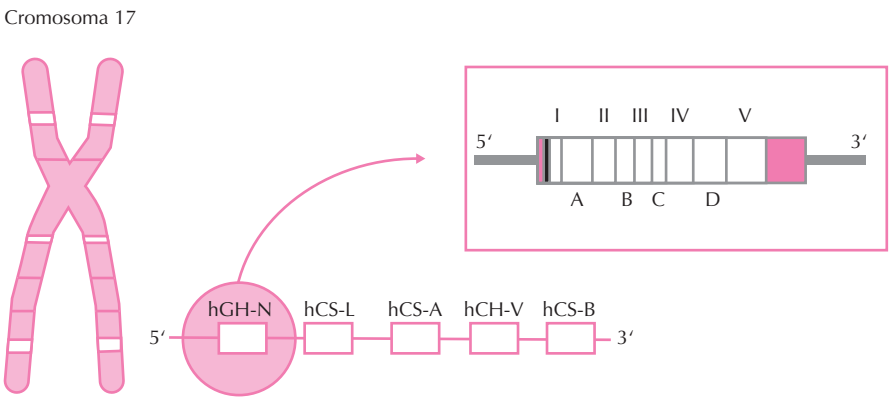


Figura 69.4. Localización y organización estructural de la familia de genes hGH, con referencia especial al gen hGH-N. En todos ellos existe una misma disposición típica, con cinco exones (I a V), codificantes, separados por cuatro intrones (A a D), no codificantes.

ción de las variantes citadas (tanto postranscripcionales como postraducción) y un grupo de formas moleculares de GH originado en los tejidos diana, como consecuencia del procesamiento enzimático de las variantes presentes en plasma. Tras unirse a sus receptores de membrana, la GH se internaliza y se transloca a diversos compartimentos intracelulares, incluido el núcleo celular, donde además se ha caracterizado la existencia de receptores de GH. Este hecho abre la posibilidad de que, una vez internalizada, la GH pueda ser procesada enzimáticamente a formas de menor peso, capaces a su vez de ejercer una acción directa en el medio intracelular.

Estructura química de la GH

La variante de 22kD consta de 191 aminoácidos, dispuestos en una única cadena, con dos puentes disulfuro intracatenarios que unen las cisteínas que ocupan las posiciones 53 y 182 con las localizadas en las posiciones 165 y 189 respectivamente. Estos puentes disulfuro resultan fundamentales para el mantenimiento de la conformación activa de la hormona (Fig. 69.5).

Desde un punto de vista estructural, la GH, junto con la PRL y un gran número de citoquinas, se encuentra incluida dentro de las hormonas HBP (*helix bundle peptide*). En la molécula destaca la presencia de 4 hélices alfa dispuestas de forma que las dos primeras son paralelas entre sí, pero antiparalelas a las otras dos. Esta especial disposición es fundamental a la hora de determinar la unión de la GH a su receptor.

Puesto que la unión de la GH a su receptor se produce en relación 1:2 (una molécula de GH y dos moléculas de receptor), en cada molécula de la hormona existen dos epitopos de reconocimiento del receptor, localizados en extremos opuestos del núcleo de hélices alfa, *site I* y *site II*.

Con relación a la otra forma principal, de la variante GH de 20 kD, no se conoce, por el momento, su estructura terciaria, aunque la reducida afinidad que presenta por el receptor de la forma de 22 kD sugiere que en ella se dan cambios conformacionales que afectan a los epitopos de reconocimiento.

SECRECIÓN DE GH

Todas las variantes nativas de GH sintetizadas por la hipófisis son secretadas, por lo que pueden ser identificadas en plasma. La principal forma circulante es la variante de 22 kD, (que supone un 75% de toda la GH monomérica presente en plasma), con menores cantidades de la variante de 20 kD y de las formas acídicas.

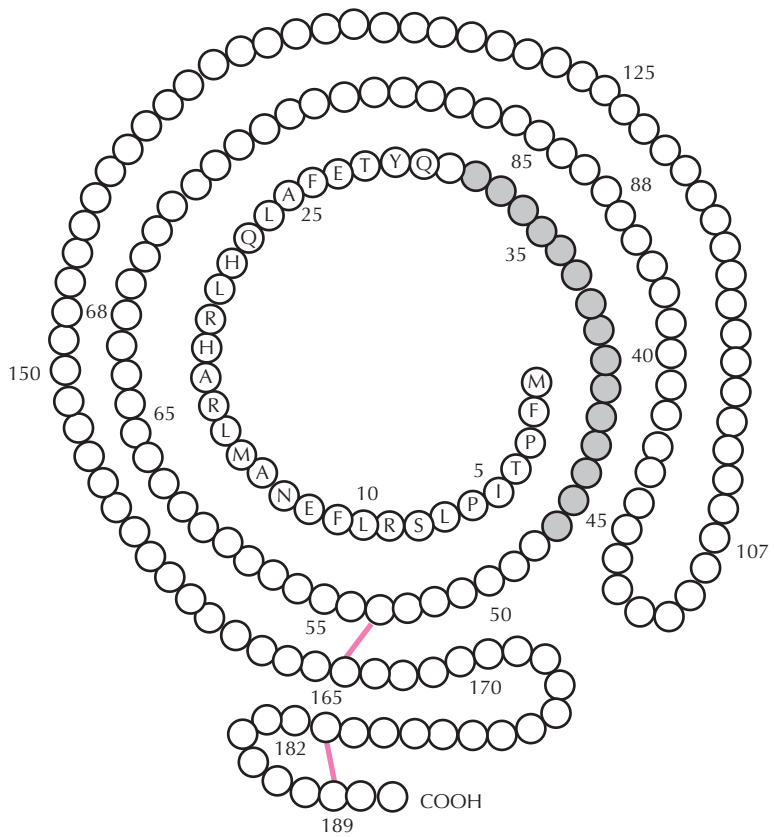


Figura 69.5. Estructura primaria de hGh-N. Las barras negras representan los puentes disulfuro que se establecen entre las cisteínas 53-165 y 182-189. Con fondo sombreado se representan los aminoácidos que se pierden en la forma GH20 kD (32-46).

Una importante característica de la secreción de GH es que se produce de forma episódica, es decir, con fases de brusca liberación, separadas entre sí por períodos en los que no existe secreción (Fig. 69.2). Esta secreción pulsátil se origina por el vertido rítmico y alternante, con un desfase de 180º, de GHRH y SS a la circulación portal, de forma que cada pico se secreción de GH se corresponde con un aumento de la secreción de GHRH y con una disminución de la secreción de SS (véase Fig. 69.1). Por el contrario, durante los períodos en los que no hay secreción de GH, la liberación de SS se encuentra aumentada y la de GHRH disminuida. Este tipo de secreción resulta fundamental para la acción de la hormona, ya que se cree que impide la aparición de fenómenos de desensibilización en las células diana.

En el ser humano el patrón secretor presenta una gran variabilidad. En condiciones normales, la mayor liberación de GH se produce durante el sueño, principalmente asociada a la primera fase de ondas lentas, con picos de menor amplitud asociados a posteriores fases de ondas lentas.

En el plasma la GH se encuentra unida a proteínas transportadoras (GHBP, *growth hormone binding proteins*), que pueden ser de dos tipos: de alta y baja afinidad (HA-BP, *high affinity-BP* y LA-BP, *low affinity-BP*, respectivamente). La proteína transportadora de alta afinidad es una glucoproteína de cadena sencilla con un peso molecular de aproximadamente 60 kD que presenta una baja capacidad de transporte y se une de forma preferente a la variante de 22 kD (Fig. 69.6).

El segundo tipo de proteína transportadora, de baja afinidad pero de alta capacidad de transporte, liga de forma preferente la variante de 20 kD y, a diferencia de lo que ocurre con la proteína transportadora de alta afinidad, no guarda ninguna relación con el receptor de GH.

La eliminación de la GH circulante se produce fundamentalmente en el riñón, aunque únicamente en las moléculas que circulan en forma libre (Fig. 69.6). Las formas oligoméricas son las eliminadas más lentamente, ya que su mayor tamaño dificulta su filtración glomerular, pero también por su reducida afinidad por el receptor de GH. Dentro de las formas monoméricas, y también por su menor afinidad por el receptor, la GH-20 kD se elimina más lentamente que la GH-22 kD o que las formas acídicas.

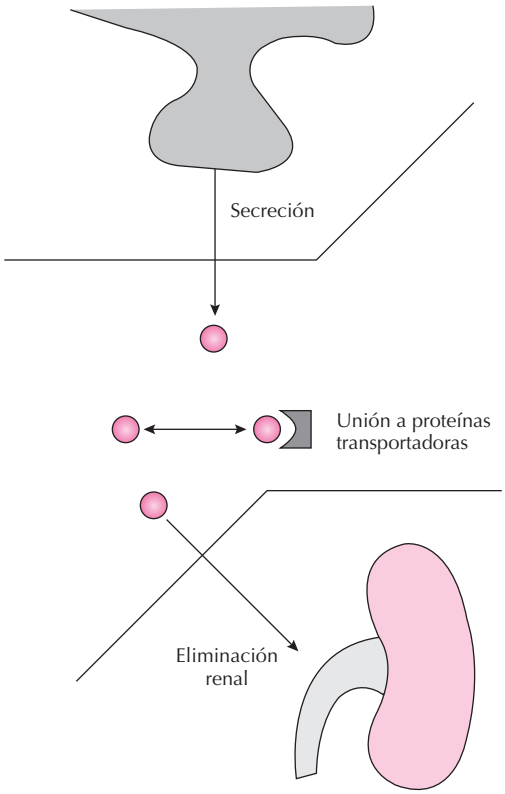


Figura 69.6. La GH liberada al plasma circula unida a proteínas específicas de las que se disocia para ser eliminada por el riñón.

RECEPTOR DE GH (GH-R)

El GH-R pertenece a la superfamilia de los receptores hematopoyéticos, implicados en procesos de crecimiento y diferenciación celular. Este tipo de receptores presenta una gran homología en su dominio extracelular, caracterizada por presentar puentes disulfuro entre los residuos de cisteína, una región rica en prolina y un motivo altamente conservado Trp-Ser-X-Trp-Ser.

El receptor de la GH humana es una proteína transmembrana de 620 aminoácidos y, como tal, existen en ella un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático, formado por 350 aminoácidos (Fig. 69.7)

Hay una variante del receptor de GH con 22 aminoácidos menos en su secuencia, que se expresa de forma específica en la placenta, lo que sugiere que podría tratarse de un receptor específico para GH-V.

En general, los receptores para GH se encuentran en la membrana plasmática de las células diana para la hormona, aunque también se han detectado en el citosol en una serie de tejidos (hígado, corazón, riñón, tejido adiposo y músculo) con características antigénicas y cinéticas similares a las del receptor de membrana. También se ha detectado GH-R en el interior de la matriz nuclear, lo que parece ser de gran significación fisiológica.

La expresión del gen que codifica el GH-R es regulada positivamente por la hormona, aunque ello depende del tejido en el que la expresión tenga lugar.

Desde un punto de vista ontogénico, en nuestra especie, el GH-R aparece muy tardíamente en el hígado fetal, lo que es acorde con el escaso o nulo papel que la GH juega sobre el crecimiento en esta etapa. También existe una baja concentración de receptores hepáticos tras el parto, situación que se mantiene prácticamente durante el primer año de vida, período a partir del cual aquélla va aumentando progresivamente hasta la pubertad.

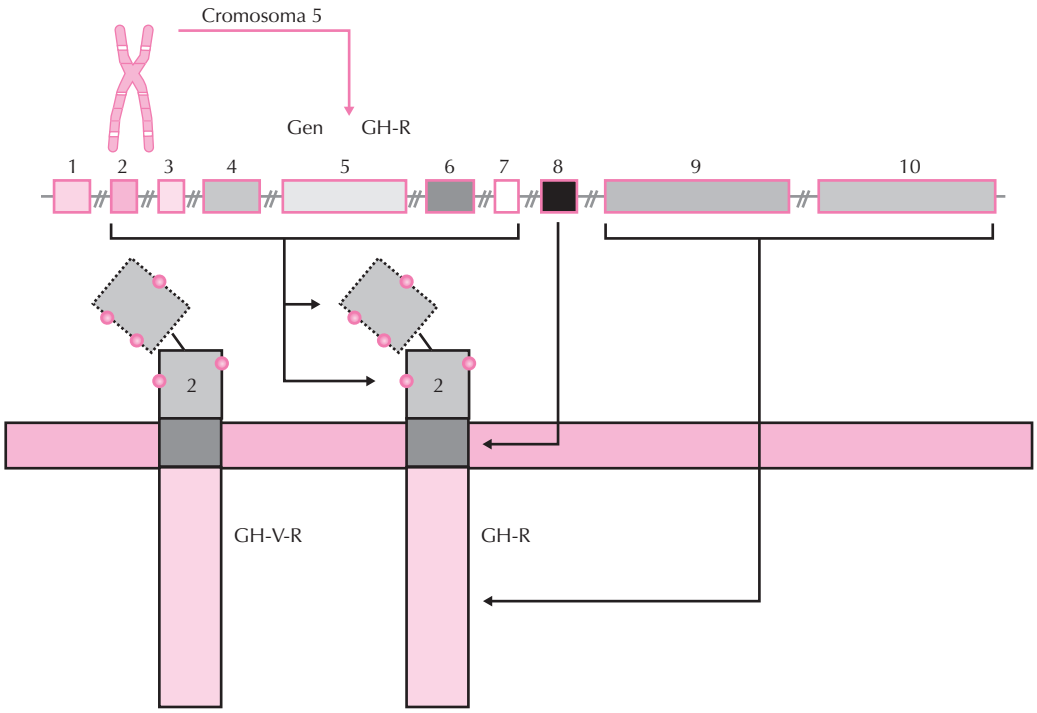


Figura 69.7. Representación esquemática del gen GH-R y su producto de expresión. Los exones 2-7 codifican el dominio extracelular del GH-R, en el que se pueden identificar dos subdominios (1 y 2) unidos por cuatro aminoácidos. El exón 8 codifica el dominio transmembrana, mientras que los exones 9 y 10 codifican el dominio citoplasmático, de mayor número de aminoácidos. En placenta existe una variante del GH-R con deleción del exón 3. Probablemente se trate de un receptor específico para GH-V (GH-V-R).

Interacción GH–GH-R

A diferencia de lo que ocurre con la unión GH–GHBP-I, la unión de la hormona a su receptor se produce con una estequiometría 1:2. Es decir, una molécula de la hormona debe unirse a dos moléculas del receptor para poder originar un complejo activo, lo que está en consonancia con la existencia en la molécula de GH de dos sitios activos de unión. La dimerización ocurre secuencialmente, de modo que un primer receptor se une al sitio 1 y, a continuación, un segundo receptor se une al sitio II de la misma hormona. La importancia de este peculiar modo de unión viene determinada porque de esta forma el máximo efecto de GH se obtiene a concentraciones menores de las que serían necesarias para ocupar todos los receptores si la unión fuese mol a mol. Elevadas concentraciones de la hormona en el tejido diana impedirían la dimerización del receptor y, por tanto, no se pondrían en marcha las acciones biológicas propias de GH en ese tejido.

Tras la unión de la GH al receptor, el paso inicial en la transducción de la señal de la hormona comienza por la activación de JAK2 (*Janus kinase 2*, quinasa Janus 2), una tirosín quinasa que presumiblemente se asocia físicamente al GH-R tras el cambio conformacional ocurrido en éste por la unión a GH e induce su fosforilación (Fig. 69.8); se pone en marcha entonces la fosforilación de una serie de proteínas intracelulares, como las MAP quinasas (*mitogen-activated protein kinases*, proteína quinasas activadas por mitógenos) de 42 y 44 kD, los STAT (*signal transducers and activators of transcription*, transductores de la señal y activadores de la transcripción) 1, 3 y 5, y los sustratos 1 y 2 del receptor de insulina (*insulin receptor substrate-1*, -2, IRS-1 y 2). Se ha visto además que tras la unión de la hormona al receptor se activan también otras vías de segundos mensajeros dependientes de proteín-quinasa C y Ca^{2+}.

De particular interés es la activación (fosforilación, dimerización y translocación al núcleo) de los STAT, para lo que se requiere JAK2 activada, ya que estas proteínas son importantes factores de transcripción que al translocarse al núcleo se ligan en el ADN a elementos de respuesta específicos y regulan la transcripción de una serie de genes modulados por citoquinas. En el caso de la GH, la hormona regula mediante STAT la expresión de genes implicados en la proliferación y diferenciación celular.

Además de este mecanismo de acción de GH, en la membrana celular de diversos tipos celulares se produce la internalización del receptor, en un proceso que parece acelerarse en presencia de la hormona, que también es internalizada. Por otra parte, es interesante señalar el hecho de que parece que el propio receptor, íntegro o una parte de él, es capaz de inducir por sí mismo un efecto biológico tras su internalización. La internalización de la hormona acoplada a su receptor parece ser un mecanismo de generación metabólica de variantes, bien para degradación de

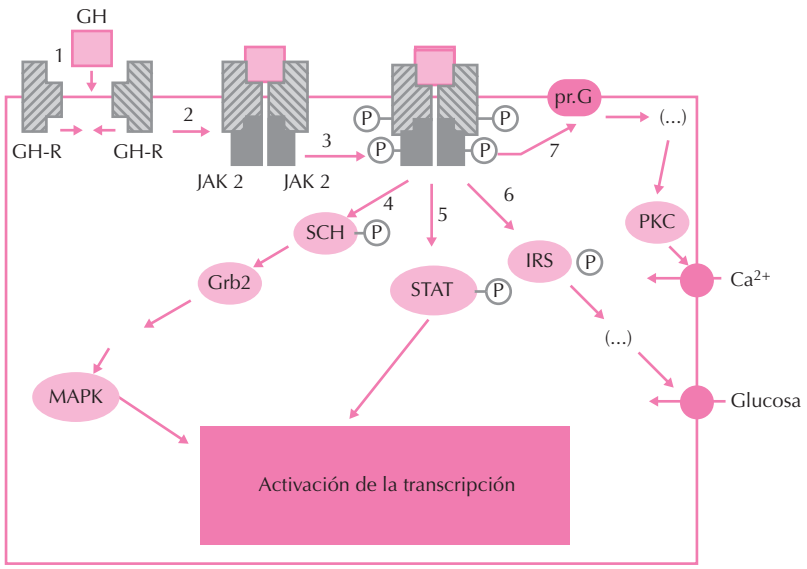


Figura 69.8. Mecanismos de transducción de la señal por el receptor de GH. La unión del ligando induce la dimerización del receptor (1), con el subsiguiente reclutamiento de JAK 2 (2) y la fosforilación de ésta y del propio receptor en residuos de tirosina (3). Esta fosforilación media la activación de distintas moléculas señalizadoras con dominios SH2, tales como SHC (4), STAT (5) e IRS (6). Mientras que 4 y 5 llevan a activación de la transcripción génica, la activación del sustrato del receptor de insulina (IRS) facilita la entrada de glucosa en la célula. Paralelamente (7), la activación de la proteín-quinasa C (PKC) lleva a un aumento en la concentración intracelular de Ca^{2+}.

la hormona, bien para la producción de fragmentos biológicamente activos. De hecho, la degradación tisular de GH es tejido-específica.

Parece, sin embargo, que la internalización y la transmisión de la señal por el GH-R son procesos independientes.

Actualmente sabemos que no sólo el receptor, sino también la hormona, son rápidamente internalizados al núcleo celular, tras un paso secuencial por lisosomas, vesículas celulares y membrana nuclear. Es de destacar el hecho de que la internalización específica y la translocación nuclear de la GH solamente ocurren de forma acoplada al GH-R y cuando éste está intacto. Lo propio ocurre con la hormona, que es transportada al núcleo en su forma intacta de 22 kD. Este transporte se realiza independientemente del estado del sistema citoesquelético, por lo que parece que la GH es rápidamente translocada al núcleo mediante una ruta endosomal en un mecanismo dependiente de receptor; más concretamente, la región de éste comprendida entre los aminoácidos 294-454 es clave para que el complejo GH–GH-R alcance el núcleo celular, quizá porque es una región imprescindible para que el receptor se internalice.

Parece entonces que en la inducción de los efectos biológicos de la GH existe al menos un doble mecanismo de acción:

1. Mecanismo clásico de generación de mensaje tras la unión de la hormona a su receptor en la membrana plasmática.
2. Actuación a nivel nuclear tras la internalización de GH acoplada al receptor.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GH

GHRH y somatostatina

Estructura de la GHRH

La GHRH pertenece a una familia de péptidos cerebrointestinales, dentro de la que se incluyen el glucagón, el péptido tipo glucagón 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*), el péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), la secretina, el péptido inhibitorio gástrico (GIP, *gastric inhibitory peptide*), el péptido histidina-isoleucina (PHI) y el PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating peptide*, péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria). Es una hormona ampliamente distribuida por el organismo, habiéndose descrito su presencia en numerosos tejidos, aunque la forma que regula la secreción hipofisaria de GH se sintetiza en el núcleo arcuato hipotalámico. Su vida media en plasma es muy corta, alrededor de 2 minutos, ya que rápidamente es hidrolizado por proteasas circulantes.

La GHRH está codificada por un único gen, localizado en el cromosoma 20, y se sintetiza en forma de un precursor de 108 aminoácidos (incluido el péptido señal) que es procesado proteolíticamente, dando lugar a la molécula de GHRH madura, junto con un péptido C-terminal de 31 aminoácidos cuya función es desconocida (Fig. 69.9). La GHRH liberada por las terminaciones nerviosas de la eminencia media alcanza por medio del sistema portal la adenohipófisis, donde se une a receptores específicos loca-

Tabla 69.3. Acciones de GHRH en las somatotropas

Transcripción del gen del GH
Liberación de GH
Proliferación celular
¿Diferenciación celular?

lizados en la membrana de las células somatotropas. En la hipófisis, la GHRH induce la liberación de GH, aumenta la transcripción del gen de la hormona y estimula la proliferación de las somatotropas (Tabla 69.3).

Características del receptor de GHRH. Mecanismo de acción

El receptor de GHRH es una proteína de 423 aminoácidos que pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Como ocurre con el resto de receptores que utilizan proteínas G_s para transmitir su señal, el receptor de GHRH presenta 7 dominios hidrofóbicos transmembrana, enlazados entre sí por 6 asas, 3 intracitoplasmáticas y 3 extracelulares. El receptor de GHRH se expresa de forma predominante en la hipófisis, concretamente en la adenohipófisis.

Efecto de la GHRH sobre la síntesis y liberación de GH

La unión de la GHRH a su receptor determina la liberación de la GH almacenada en los gránulos secretorios, pero también un incremento de la transcripción de los genes regulados por AMPc, entre los que se encuentran el gen de GH y el protooncogén c-*fos* (relacionado con la capacidad de la GHRH de inducir la proliferación de las células somatotropas).

Estructura de la somatostatina (SS)

Aunque inicialmente aislada del hipotálamo, la SS presenta una amplia distribución, habiéndose descrito en diversas áreas del sistema nervioso (central y periférico), así como en el tracto gastrointestinal, tiroides (células C) y riñón. De acuerdo con esta amplia distribución, la SS ejerce una gran variedad de funciones: inhibe la secreción de múltiples células tanto endocrinas como exocrinas, actúa como neurotransmisor/neuromodulador en el sistema nervioso central y periférico, y ejerce un efecto antiproliferativo sobre distintos grupos celulares, siendo un importante modulador de los procesos de proliferación y diferenciación. Al igual que ocurre con la GHRH, la SS se sintetiza en forma de precursor, la preprosomatostatina, un péptido de 116 aminoácidos (incluido el péptido señal de 24 aminoácidos), cuya porción biológicamente activa está contenida en el extremo C-terminal. El procesamiento proteolítico de la prosomatostatina da lugar a las variantes SS-14 y SS-28, que son las consideradas en la actualidad como fisiológicamente importantes. La SS-14 es un tetradecapéptido que se genera tras el corte del precursor entre las posiciones 101 y 102. Ésta es la forma predominante de SS en prácticamente todos los tejidos, excepto en las neuronas somatostatinérgicas de la región periventricular anterior del hipotálamo, en la que cantidades equimoleculares de SS-14 y SS-28 son sintetizadas y liberadas a la circulación

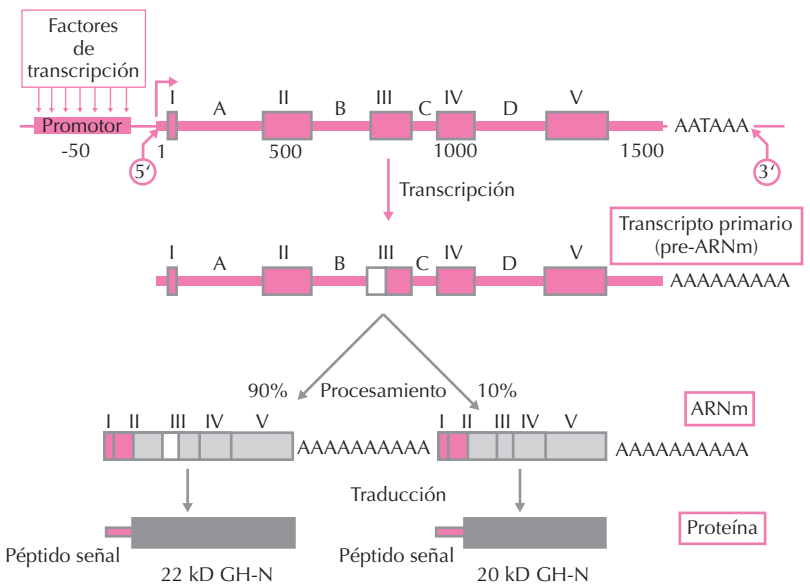


Figura 69.9. Transcripción del gen hGH-N que lleva a la producción de la variante principal GH 22 kD. La forma GH 20 kD aparece como resultado de un procesamiento alternativo, en el que se pierde parte del exón 3 (en recuadro blanco en la figura) que fisiológicamente ocurre en el 10% de los casos.

portal. La SS-28 corresponde a la secuencia de la forma de 14 aminoácidos, con una extensión N-terminal de 14 aminoácidos.

Características de los receptores de SS. Mecanismo de acción

Las acciones biológicas de la SS son iniciadas por la interacción de la hormona con receptores de membrana específicos situados en los órganos diana. Hasta el momento se han identificado 5 tipos de receptor en seres humanos (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Cada uno de los receptores está codificado por un gen distinto, y todos los genes están localizados en cromosomas diferentes.

El SSTR2 es considerado como el prototipo de los receptores de SS, y es el subtipo que media la inhibición de la secreción de GH inducida por la hormona. Este receptor presenta la misma afinidad por la SS-14 que por la SS-28.

La unión de la SS con su receptor induce la activación de la proteína G asociada (Fig. 69.10), que en el caso del receptor SSTR2 es una proteína G_i. La activación de la proteína G_i va a producir una inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa, una reducción de la entrada de calcio a través de canales voltaje-dependientes, y la aparición de corrientes rectificadoras de potasio, lo que lleva a la hiperpolarización de la membrana somatotropa. El resultado neto de estas acciones sería la inhibición de la transcripción de los genes dependientes de CREB (*cAMP response element binding protein*, proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc), contrarrestando así el efecto de la GHRH. Sin embargo, en el control de GH, la SS actúa básicamente inhibiendo la liberación de la hormona, mientras que su efecto sobre la síntesis sería de menor importancia. Por su parte, los efectos antiproliferativos de SS parecen mediados, al menos en parte y en las células somatotropas, por la activación de una tirosín-fosfatasa dependiente del receptor SSTR2.

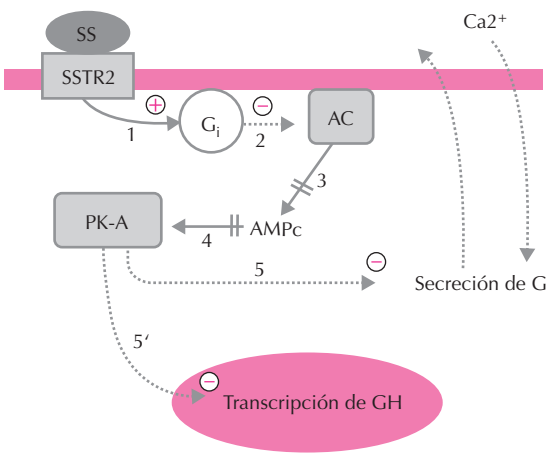


Figura 69.10. Mecanismo de acción de la somatostatina en las células somatotropas hipofisarias. La unión de la somatostatina a su receptor somatotropo (SSTR2) lleva a la activación de una proteína G_i (1) que inhibe entonces a la adenilato ciclasa (2). Se bloquean así los efectos descritos para GHRH.
Paralelamente, el bloqueo de captación de Ca^{2+} impide la liberación de la GH almacenada. El trazo discontinuo significa inhibición.

Una característica de los receptores de SS, con importantes repercusiones fisiológicas y fisiopatológicas, es la aparición de fenómenos de desensibilización tras la exposición prolongada a agonistas.

Neurotransmisores

Clásicamente se ha considerado que en el control de la secreción de GH actuaban un gran número de neurotransmisores. De todos ellos, sin embargo, tan sólo las catecolaminas y en menor medida la acetilcolina, parecen ser realmente importantes desde un punto de vista fisiológico. El resto desempeñaría un papel secundario, fundamentalmente debido a modificaciones de la transmisión adrenérgica a las neuronas SS. En cualquier caso, la modulación por neurotransmisores de la liberación de GH no se verifica directamente sobre la hipófisis, sino en el hipotálamo, donde regulan la tasa de secreción de SS y/o GHRH.

Catecolaminas

Son estos neurotransmisores (concretamente la neurotransmisión alfa-2-adrenérgica) quienes desde un punto de vista funcional juegan el papel más importante en el control de GH.

La estimulación de los receptores α_2-adrenérgicos con clonidina produce un incremento de la liberación de GH, específico y dosis-dependiente, que no se modifica tras el bloqueo de los receptores α_1-adrenérgicos. Los datos existentes en la actualidad indican que el efecto de las vías α_2-adrenérgicas depende fundamentalmente de una inhibición de la liberación de SS, tanto en seres humanos como en animales de experimentación.

El sistema β-adrenérgico contrarresta el efecto del sistema α_2; lo propio ocurre, aunque no en seres humanos donde no parece ser fisiológicamente relevante, con el sistema α_1-adrenérgico. Como la estimulación de los receptores β adrenérgicos lleva a la liberación de SS hipotalámica, sería el balance entre la actividad de las vías α_2 y β-adrenérgicas quien en realidad desempeñaría el papel clave en la neurorregulación de la secreción de GH. La activación de uno u otro tipo de receptor vendría determinada por la tasa de noradrenalina (NA) que alcanzase el espacio sináptico. En tanto que a bajas concentraciones de NA respondería el receptor β, a altas concentraciones lo haría el α_2, al igual que ocurre en la periferia (Fig. 69.11).

Con respecto al papel desempeñado por la dopamina (DA), éste sería únicamente de tipo modulador en las vías adrenérgicas.

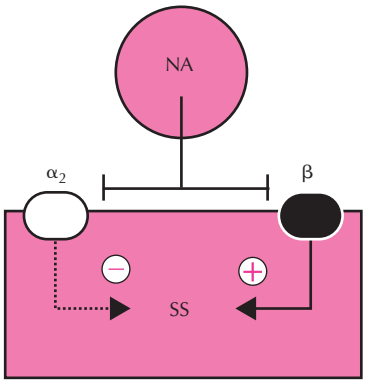


Figura 69.11. El control de la liberación hipotalámica de SS depende fundamentalmente de la tasa de noradrenalina (NA) en el espacio sináptico. La activación de los receptores alfa$_2$-adrenérgicos en la neurona SS, lo que ocurre a altas concentraciones de NA, inhibe la secreción de SS, mientras que la activación de los receptores beta en esas neuronas (a bajas concentraciones de NA), estimula la liberación del péptido.

Acetilcolina

Después de las catecolaminas, la acetilcolina se considera el otro neurotransmisor importante implicado en el control de la secreción de GH. El incremento del tono colinérgico mediante la administración de agonistas muscarínicos, como piridostigmina o neostigmina, produce un aumento de la liberación de GH tanto en condiciones basales como tras la estimulación con GHRH, en todas las especies investigadas. De forma inversa, la administración de fármacos antagonistas de los receptores colinérgicos produce un bloqueo de la respuesta de GH a diversos estímulos, incluida la estimulación exógena con GHRH.

Los efectos de la acetilcolina tienen lugar en el hipotálamo inhibiendo la liberación de SS, y no parecen deberse a una acción directa del neurotransmisor sobre las neuronas somatostatinérgicas, sino a una modulación de la actividad de las neuronas NA, al igual que ocurre en la periferia. La acetilcolina participaría entonces en el control de GH inhibiendo la liberación de SS al inducir un incremento de actividad α_2-adrenérgica mediada por la activación de receptores muscarínicos en las neuronas NA.

Otros neurotransmisores

El resto de neurotransmisores implicados en el control de la secreción de GH, presenta una menor relevancia fisiológica. Tal es el caso de la serotonina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la histamina.

El último neurotransmisor que ha venido a sumarse a esta lista es el óxido nítrico (NO), un neurotransmisor gaseoso sintetizado a partir del aminoácido arginina, por acción de la óxido nítrico sintasa (NOS, *nitric oxide synthase*). Actúa tanto sobre la hipófisis como sobre el hipotálamo. En la hipófisis, el NO inhibe la respuesta de GH a GHRH, mediante un mecanismo desconocido que se pone en marcha por la propia hormona hipotalámica que, activando la NOS, aumenta así la síntesis de NO. En el hipotálamo, el aumento de la síntesis de NO inducido por GHRH llevaría a que el neurotransmisor actuase sobre las neuronas SS, aumentando tanto la síntesis como la liberación de SS. En contra de lo expuesto, experimentos realizados *in vivo* sugieren que el NO desempeña en realidad un papel permisivo en el control de la liberación de GH.

Otros neuropéptidos

Al igual que ocurre con los neurotransmisores, hay un gran número de neuropéptidos hipotalámicos que participan en mayor o menor medida en la neurorregulación de la secreción de GH. En la mayor parte de los casos, su efecto se ejerce fundamentalmente a través de la modulación de la liberación de GHRH y/o de SS, siendo su acción sobre las células somatotropas de escasa o nula importancia, por lo que no deben ser considerados como hormonas hipofisotrópicas. La única posible excepción la constituyen, por el momento, dos grupos de péptidos: los PACAP y los GHRP (*growth hormone-releasing peptides*). El ligando natural de estos últimos se conoce como Ghrelin. Su máxima expresión se da en el estómago, células endocrinas de la mucosa, si bien tanto el péptido como su receptor se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo. La administración exógena de Ghrelin se traduce en una potente liberación de GH hipofisaria, pero también hay estimulación del apetito, crecimiento corporal y catabolismo lipídico. Parece tratarse por tanto de una importante hormona anabolizante integrante de un eje gastrointestinal-hipotálamo-hipofisario implicado en la respuesta a la ingesta calórico-nutricional a expensas de modular la secreción de GH, el crecimiento corporal y la conducta alimenticia. Mientras que el ayuno estimula la liberación gástrica de Ghrelina y, por tanto, la de GH, la ingesta inhibe la liberación del péptido y la hormona.

Regulacion de la secreción de GH por factores hormonales

Esteroides sexuales

La secreción de GH presenta un notable dimorfismo sexual, muy marcado en la rata, caracterizado por picos de menor amplitud y mayor frecuencia en la hembra.

La acción de los esteroides sexuales parece llevarse a cabo sobre los sistemas adrenérgicos de control de la liberación de SS hipotalámica, a expensas de modificar la síntesis o el *turnover* de las catecolaminas y, por tanto, la respuesta de las neuronas somatostatinérgicas a los receptores α_2-adrenérgicos. El papel clave, tanto durante la etapa de impregnación neonatal como tras la pubertad, correspondería en este sentido al estradiol, y más concre-

tamente a su fracción libre. El dimorfismo sexual en la secreción estaría así determinado por los distintos niveles que entre ambos sexos existen entre el estradiol procedente de la síntesis ovárica y aromatización periférica y central de la testosterona, y aquél exclusivamente derivado de la aromatización del andrógeno testicular.

Este dimorfismo secretor parece tener múltiples e importantes repercusiones funcionales, desde el crecimiento somático hasta la inducción enzimática y biosíntesis proteica en el hígado, o el metabolismo lipídico.

Glucocorticoides

Los efectos de los glucocorticoides sobre la síntesis y la secreción de GH son complejos. Por una parte, los glucocorticoides resultan imprescindibles para el mantenimiento de la secreción de la hormona, de forma que los pacientes con insuficiencia adrenocortical presentan un déficit de GH que puede ser corregido por el tratamiento sustitutivo con estos esteroides. Sin embargo, el exceso de glucocorticoides disminuye la secreción de GH y el crecimiento somático, en seres humanos o en animales de experimentación, ya que a las acciones negativas del hipercortisolismo sobre numerosos tejidos hay que sumar la capacidad de estos esteroides de inhibir directamente el crecimiento óseo longitudinal. De forma un tanto sorprendente a la vista de estos datos, la administración aguda de glucocorticoides origina una respuesta secretora de GH que persistentemente ocurre a las tres horas de aquélla, aunque la estimulación inicial va seguida de un bloqueo total de la liberación de GH.

Hormonas tiroideas

En niños con hipotiroidismo existe una marcada disminución de la velocidad de crecimiento, que se normaliza con la terapia hormonal sustitutiva. Aunque parte del déficit de crecimiento debe atribuirse a las alteraciones metabólicas derivadas de la carencia de hormonas tiroideas, existe también una disminución de la secreción de GH tanto basal como en respuesta a diversos estímulos, incluida la administración de GHRH, junto con una disminución de los niveles circulantes de IGF-1, que se normalizan tras el tratamiento.

Otras hormonas

El papel inhibitorio de otras hormonas como la activina tendría lugar solamente de forma paracrina en la propia hipófisis.

Con relación a la leptina, producto de expresión adipocítica y reflejo de la masa grasa corporal, probablemente estimula la secreción de GH mediante una inhibición de la liberación de somatostatina hipotalámica. Quizá esta acción refleje la necesidad de inducir un incremento del catabolismo lipídico mediado por la hormona.

Señales metabólicas

Dado que la GH cumple importantes papeles metabólicos, es lógico entonces que su secreción esté relacionada con señales periféricas indicativas de cuál es el estado metabólico actual del organismo.

Glucosa

El efecto de la glucosa sobre la secreción de GH se conoce desde hace bastantes años. En seres humanos, un incremento agudo de la glucemia origina una disminución de la secreción de GH, tanto basal como en respuesta a una serie de estímulos, mientras que la hipoglucemia estimula la liberación de la hormona. De hecho, la hipoglucemia insulínica es ya una prueba clásica en el diagnóstico del estado secretor de GH.

La acción de la glucosa tiene lugar en el hipotalámico, donde la variación en los niveles del azúcar es detectada en neuronas de las porciones ventromedial y ventrolateral de esta estructura. El mecanismo por el que la glucemia actúa en la regulación de la GH depende de la modulación de la liberación de SS hipotalámica, modificando la tasa de transmisión adrenérgica y así la actividad de los receptores α_2 y/o β-adrenérgicos en las neuronas SS. Mientras que la hipoglucemia (brusca, relativa y con un descenso de al menos un 50%), se traduciría en un aumento de la actividad α_2-adrenérgica en esas neuronas, la hiperglucemia llevaría a una estimulación de tipo β-adrenérgico a ese nivel.

Aminoácidos

Las comidas ricas en proteínas o la administración de aminoácidos básicos, como la arginina o la ornitina, estimulan la secreción de GH. También en este caso, el efecto parece mediado por una inhibición de la SS hipotalámica, ya que la arginina potencia la respuesta de GH a GHRH, mientras que no modifica la liberación de GH inducida por piridostigmina. Una posibilidad es que puesto que la arginina es el precursor del NO, la acción del aminoácido sea en realidad expresión de su metabolización central al neurotransmisor.

Ácidos grasos libres

El cambio agudo en los niveles circulantes de ácidos grasos (FFA, *free fatty acids*) tiene los mismos efectos sobre la secreción de GH que las variaciones de la glucemia, aunque la regulación por FFA parece ser más potente que la del azúcar, ya que la elevación de FFA inhibe los picos de GH asociados al sueño, lo que no ocurre con aquélla. Incluso, las neuronas que en el hipotálamo responden a las variaciones de glucemia, lo hacen también a los FFA, aunque de forma opuesta. Así, mientras que la glucosa activa a las neuronas ventromediales e inhibe las

ventrolaterales, los FFA inducen respuestas inversas en estos tipos celulares.

La administración de FFA a sujetos normales reduce o bloquea la respuesta de GH a gran número de estímulos, como hipoglucemia, ejercicio, L-dopa, arginina, sueño o GHRH, mientras que la disminución aguda de los niveles circulantes de FFA normaliza la respuesta de GH a GHRH.

Circuitos de *feed-back*

Además de los factores mencionados, la secreción de GH está sujeta a mecanismos de autorregulación que se establecen formando 3 circuitos: un circuito ultracorto, dependiente de GHRH y de SS, capaces de regular su propia secreción y de modularse recíprocamente; un circuito corto, ejercido por la propia GH, y un circuito largo, dependiente de IGF-1 (Fig. 69.12).

GHRH y Somatostatina

La complejidad de los sistemas de autorregulación de la secreción de GH tiene uno de sus más claros exponentes en las interacciones funcionales que existen entre las neuronas productoras de GHRH y las neuronas somatostatinérgicas. En el núcleo arcuato existen conexiones sinápticas entre axones de neuronas somatostatinérgicas y dendritas y somas de neuronas GHRH. GHRH estimula la liberación de SS hipotalámica, pero es también capaz de inhibir su propia secreción. Por su parte, la SS inhibe la liberación de GHRH tanto en el soma neuronal como su vertido en la circulación portal.

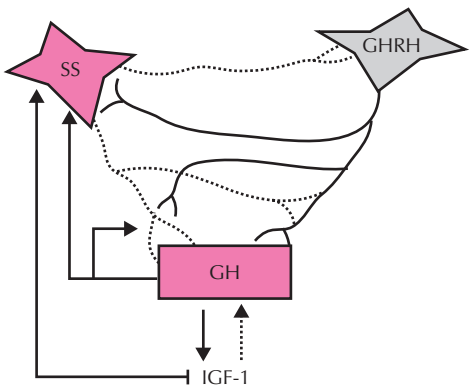


Figura 69.12. Modelo teórico de circuitos *feedback* operativos en el control de la GH. El papel principal correspondería a la somatostatina (SS), que no sólo inhibe directamente la secreción hipofisaria de la hormona, sino que también inhibiría la síntesis y liberación de GHRH. Ésta por su parte, al ser liberada, representaría una señal para la síntesis y liberación de SS; señal que sería reforzada por la propia GH liberada por el péptido, y más tardíamente por IGF-1, expresión periférica de la secreción de la hormona. Se aseguraría así un preciso control de la tasa de GH liberada, así como la secreción episódica, para optimizar los efectos biológicos de la hormona. El IGF-1 actuaría también directamente en la hipófisis inhibiendo la transcripción de los genes de GH y GHF-1.

GH

La GH lleva a cabo un *feedback* negativo de tipo corto sobre su propia secreción. Numerosos datos indican que la hormona estimula la síntesis y la liberación de SS hipotalámica, al tiempo que puede inhibir la liberación de GHRH, aunque este efecto probablemente dependa de la estimulación de SS inducida por la hormona (Fig. 69.12).

IGF-1

El circuito largo de *feedback* es ejercido por las somatomedinas, principalmente por la somatomedina-C (SM-C), o IGF-1, que es capaz de inhibir la secreción de GH actuando tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis. Estos efectos parecen debidos a un aumento de la síntesis de SS y a una disminución de la síntesis de GHRH. En la hipófisis, el IGF-1 inhibe la transcripción de los genes de GH y de GHF-1, tanto en condiciones basales como tras estimulación con GHRH (Fig. 69.12).

Regulación autocrina/paracrina

Aunque los mecanismos de regulación autocrina/paracrina que en la hipófisis tienen lugar son los menos conocidos en la actualidad, se sabe que la glándula es capaz de sintetizar y liberar una serie de hormonas y factores de crecimiento capaces de modular de forma local la síntesis y la liberación de la hormona de crecimiento. Entre éstos se encuentra la activina que, como ya se mencionó, es capaz de inhibir tanto la secreción de GH como la proliferación de las células somatotropas. Participa también una serie de factores clásicamente considerados extrapituitarios, cuya síntesis en la hipófisis ha sido demostrada recientemente. Entre ellos se encuentran los dos principales neurorreguladores hipotalámicos de la hormona (GHRH y SS), pero también un gran número de hormonas y factores de crecimiento (galanina, EGF, IGF-1, TGF-α, citoquinas) que, al menos en determinadas condiciones experimentales, son capaces de modular la síntesis o la liberación de GH. En cualquier caso, la importancia fisiológica de estos mecanismos de control local dentro del complejo sistema de regulación de la síntesis y secreción de GH ha de ser definida todavía.

CAMBIOS EN LA SECRECIÓN DE GH CON LA EDAD

Existen células productoras de GH, localizadas en las regiones anterior y laterales de la bolsa de Rathke, a partir de la sexta semana de vida fetal. A partir de la octava semana puede ya detectarse la presencia de GH en plasma

fetal, alcanzando su máxima concentración en torno a las semanas 20-24 (Fig. 69.12), período a partir del cual comienzan ya a descender, aunque durante toda la etapa fetal siguen siendo más elevados que en el adulto.

Paralelamente al desarrollo de las células somatotropas, se produce la maduración del eje hipotálamo-hipofisario. A partir de la novena semana, las células somatotropas liberan GH en respuesta a GHRH, siendo esta respuesta más eficaz a medida que progresa el embarazo. De forma similar, la SS es capaz de inhibir la secreción de GH *in vitro*, tanto en condiciones basales como tras la estimulación con GHRH. Aunque estos datos sugieren que el hipotálamo es capaz de regular la actividad de las células somatotropas durante la gestación, la funcionalidad del eje no se establece totalmente hasta varios meses después del nacimiento.

Tras el nacimiento, los niveles de GH permanecen elevados hasta aproximadamente el tercer mes de vida (Fig. 69.13). A partir de este momento ocurre una disminución progresiva de la secreción de la hormona, que pasa ya a mantenerse en niveles bajos hasta el comienzo de la pubertad, etapa en la que se produce un marcado incremento secretor. Hasta los 20-30 años de edad son pocas las variaciones en la tasa de secreción de la hormona, pero a partir de este período se comienza a observar una lenta y progresiva disminución de los niveles plasmáticos de GH en la mayoría de los individuos, caracterizada por una disminución de la concentración integrada de la hormona, así como de la amplitud de los picos (fundamentalmente los picos nocturnos, asociados al sueño de ondas lentas), mientras que no se modifica la frecuencia de aparición de episodios secretores. La respuesta de GH a la estimulación con GHRH suele estar también disminuida a partir de esta edad.

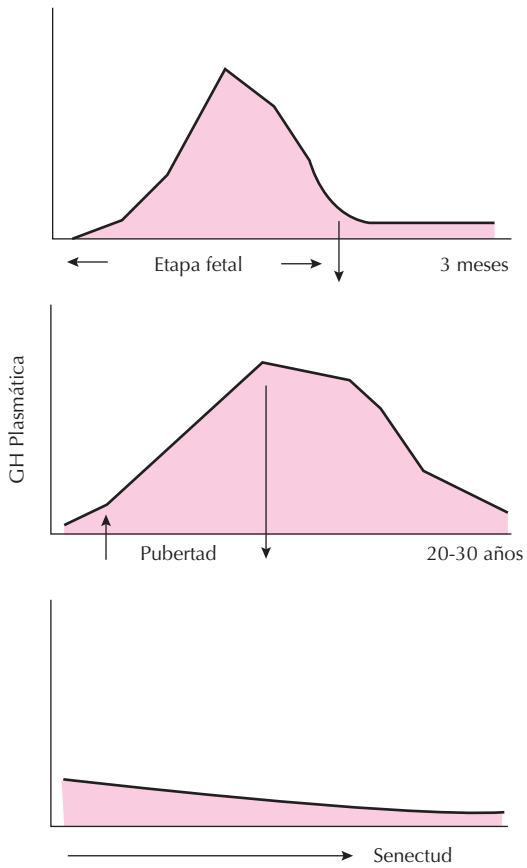


Figura 69.13. Cambios en la secreción de GH a lo largo de la vida. Paradójicamente, la máxima secreción de GH ocurre hacia las semanas 20-24 de vida fetal. Tras el nacimiento, la secreción de la hormona es de escasa magnitud hasta la etapa puberal, en la que aumenta, sobre todo, la amplitud de cada pulso secretor. A partir de los 20-30 años comienza un continuo descenso en la cantidad de hormona liberada en un período de 24 horas, que pasa a ser prácticamente nula en la senectud.

La persistencia de la secreción de GH (aunque disminuida) una vez que ha finalizado el período de crecimiento constituye una clara prueba de la importancia de sus acciones metabólicas, y de hecho varias de las alteraciones que aparecen en la vejez, como la disminución de la masa y la fuerza musculares, el aumento del tejido adiposo, la disminución del espesor de la piel y déficit dentales y óseos, han sido relacionadas con la progresiva disminución de los niveles de la hormona (Fig. 69.13). Probablemente, la elevada tasa de secreción que se observa en períodos en los que, como la etapa fetal y neonatal temprana, la GH no parece jugar ningún papel sobre el crecimiento, esté también relacionada con el importante papel metabólico que la hormona desempeña.

ACCIONES BIOLÓGICAS DE LA GH

La GH es una hormona que actúa no sólo de forma endocrina, sino también auto- y paracrina, que juega un importante papel en el metabolismo intermediario, y regula de forma tejido-específica la expresión de diversos genes implicados en procesos de crecimiento, metabolismo y diferenciación. Es, por tanto, más que una hormona de crecimiento somático; de hecho, una vez finalizado éste la hormona continúa interviniendo de forma endocrina en regulaciones metabólicas nutricionales, pero también de formas auto- y/o paracrinas en procesos de proliferación y diferenciación celular (Tabla 69.1).

GH y crecimiento

La GH lleva a cabo acciones directas e indirectas sobre el crecimiento longitudinal del organismo. Sus acciones indirectas son mediadas principalmente por el IGF-1, sistémico, sintetizado en el hígado, o local, fabricado en el cartílago de crecimiento por un mecanismo paracrino.

El crecimiento del hueso puede darse en longitud y en espesor. El desarrollo longitudinal depende del cartílago de crecimiento, el cual, bajo la acción de la GH, determina el alargamiento de la diáfisis. Por su parte, el aumento de espesor óseo se produce por aposición perióstica.

Desde un punto de vista histológico, el cartílago de crecimiento es una zona de gran multiplicación de condrocitos, cuya característica bioquímica es la importante síntesis de proteoglucanos, responsables de la estructuración de la trama ósea. Durante el desarrollo, tanto la proliferación celular como la síntesis de macromoléculas están perfectamente compensadas, de forma que a pesar de la continua neoformación ósea pueda siempre existir un determinado espesor de capa de cartílago que haga posible que el proceso continúe. Tras la pubertad, el incremento de esteroides sexuales lleva en ambos sexos a la interrupción de este proceso, ya que el estradiol (en el varón generado por la aromatización de la testosterona) bloquea la proliferación del cartílago, con lo que el hueso deja de crecer en longitud.

La administración local de GH o de IGF-1 en la epífisis proximal de tibia de rata estimula el crecimiento longitudinal del hueso en la zona en que aquélla tuvo lugar. De forma similar, la infusión de GH en la arteria femoral produce un incremento del espesor del cartílago tibial y estimula el crecimiento longitudinal del hueso.

Parte de esos efectos observados tras la administración local de GH parece debida a un aumento de la síntesis de IGF-1 por los condrocitos, lo que sin embargo no excluye el que otro mecanismo endocrino pueda participar en el crecimiento de este tejido. El IGF-1 local parece ser el factor más importante, más incluso que el IGF-1 circulante. Este hecho podría explicar por qué en ratas hipofisectomizadas se produce un crecimiento significativo en respuesta a pequeñas dosis de GH sin que se detecte un incremento concomitante de los niveles plasmáticos de IGF-1, o por qué no existe una buena correlación entre los niveles plasmáticos del péptido en niños GH-deficientes tratados con la hormona y la buena respuesta al tratamiento.

Independientemente de este efecto mediado por IGF-1, la GH participa en el crecimiento mediante sus importantes acciones en el metabolismo intermediario.

GH y metabolismo

A. Acciones sobre el metabolismo proteico

La GH provoca una rápida activación de todos los procesos implicados en la neosíntesis proteica aumentando la captación celular de aminoácidos, la síntesis de mARN y la actividad enzimática, sobre todo en el hígado (Fig. 69.10). Esta marcada acción anabolizante se hace patente tras la administración de la hormona a niños con déficit de GH o a animales hipofisectomizados, en los que se observa que el balance nitrogenado inicialmente negativo pasa a ser positivo, de hasta 5 gramos/día, con una disminución de los niveles plasmáticos de aminoácidos y urea. Así, la hormona promueve un mayor aporte de aminoácidos a los tejidos, favoreciendo los procesos de neosíntesis proteica, y disminuye el catabolismo proteico. Paralelamente se produce una retención de potasio, fósforo, magnesio, cloro, calcio, sodio y cloruro. Los efectos anabolizantes de la GH se producen en muy diversos tejidos, pero es en el hígado donde alcanzan su mayor expresión.

B. Acciones sobre el metabolismo lipídico e hidrocarbonado

La acción prolongada de la GH sobre los tejidos produce una serie de manifestaciones que en su conjunto se agrupan bajo el nombre de acciones *antiinsulina*: descienden la actividad de las vías implicadas en la utilización de glucosa, lo que lleva a hiperglucemia, y se observa un fuerte incremento de la lipólisis. Es ésta la razón por la que altos niveles de la hormona mantenidos de forma crónica, como ocurre en la acromegalia, pueden llevar a la inducción de una auténtica diabetes por agotamiento secretor de las células beta de este tejido. Sería la conocida como diabetes metahipofisaria, ya que su causa radica en la excesiva y continuada producción de la hormona somatotropa. Es también la razón por la que el gran pico secretor nocturno de GH, asociado al sueño, puede tener repercusiones importantes sobre los niveles circulantes de glucosa. Paradójicamente, aunque sólo de forma aguda y en determinadas situaciones, la hormona puede tener una acción tipo insulina (*insulin-like*). Así, *in vivo*, la administración de GH a niños con déficit de la hormona produce un rápido descenso de los niveles de glucosa. Este efecto es transitorio y dura aproximadamente una hora. En adultos GH-deficientes, la administración de la hormona produce un rápido descenso de la concentración de glucosa en sangre, de la secreción de insulina, junto con un aumento de la sensibilidad tisular a esta hormona y un descenso en la producción hepática de glucosa. Sin embargo, en un organismo normal la propia secreción endógena de GH induciría un estado refractario para estos efectos insulínicos.

La GH ejerce, además, un efecto claramente lipolítico, de modo que pocas horas después su administración se produce un aumento de los niveles de ácidos grasos libres en plasma. Además, desempeña algún papel en la regulación de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos, ya que se ha observado que, en pacientes GH-deficientes, existe un incremento de la colesterinemia, que se normaliza una vez instaurado el tratamiento con hormona exógena; lo propio ocurre al administrar la hormona a sujetos de edad avanzada. Estas acciones sobre el metabolismo lipídico tienen su lógica funcional, ya que si consideramos a la GH como una hormona de crecimiento, su acción básica como anabolizante debe acompañarse de un efecto de destrucción de los triglicéridos de reserva y posterior oxidación de los ácidos grasos que los formaban. De esta forma se conseguiría la energía necesaria para la neosíntesis proteica, evitándose la destrucción de los elementos plásticos. La traducción metabólica de esta acción sería la disminución del cociente respiratorio, expresión del mayor catabolismo lipídico, que se observa tras la administración de GH a sujetos con deficiencia de esta hormona.

Acciones no metabólicas de la GH

Hoy está claro que además de sus efectos sobre el crecimiento y el metabolismo intermediario, la GH juega en el organismo otras muchas acciones endocrinas, autocrinas y paracrinas. Éste es el caso de sus actuaciones sobre la respuesta inmunitaria y sobre los órganos linfoides del organismo. En las células hematopoyéticas, la hormona es fuertemente mitogénica, aunque aún más importante que este efecto es su acción antiapoptótica mediada por la serín-treonín quinasa *Akt*. Por otra parte, la hormona es un importante estimulante de la producción renal de eritropoyetina.

Otra acción importante y muy selectiva de la hormona es la que lleva a cabo sobre el miocardio, donde el gen GH-R se expresa con mayor intensidad que en muchos otros tejidos, y donde parecen darse todos los requisitos para que se lleve a cabo un control de crecimiento por GH–IGF-1 mediante mecanismos autocrinos/paracrinos, que se traducen en proliferación miocárdica, pero también en antiapoptosis y en modificación de la capacidad contráctil del músculo cardíaco.

Más reciente, y aún más importante, es el hallazgo de un sistema GH–GH-R–IGF-1 en el sistema nervioso central (SNC), ampliamente distribuido. La producción local de GH, cerebral, y sus efectos también locales sobre IGF-1, parecen representar un importante sistema de respuesta al daño cerebral. La activación inmediata de ese sistema, tras traumatismo o hipoxia, permitiría por una parte poner en marcha la respuesta antiapoptótica, con la consiguiente disminución del daño por muerte neuronal, para en una segunda fase activar la proliferación de precursores que sustituyesen a las neuronas perdidas.

También a nivel vascular es importante la GH. En el endotelio vascular existen receptores para la hormona que traducen un mensaje para restaurar la pared dañada en procesos ateroescleróticos y facilitar la producción de NO.

Resulta evidente que un mejor conocimiento de las propiedades de la GH, no sólo como hormona, sino también como precursor que, en los tejidos, sufre un procesamiento metabólico tejido-específico, redundará en una optimización de las posibilidades terapéuticas en las que actualmente ya es utilizada, más allá del crecimiento: estados catabólicos, fracturas, grandes quemados, obesidad, senectud, insuficiencia renal, daño cerebral, etc.

Acciones autocrinas y paracrinas de la GH

No podemos finalizar este apartado dedicado a las acciones biológicas de la hormona sin hacer hincapié en algo, ya anteriormente citado, que en el momento actual adquiere cada vez mayor significación: los mecanismos auto- y paracrinos por los que la GH también actúa. En efecto, en los últimos años se ha visto que ciertas localizaciones extrahipofisarias son capaces de sintetizar una GH que es regulada de forma diferente a la producida por las células somatotropas. Ello sugiere la existencia de una demanda local de la hormona, independiente o en conjunción con la circulante desde la hipófisis. Localizaciones de este tipo incluyen determinadas poblaciones neuronales en el SNC, células endoteliales vasculares, fibroblastos, células epiteliales del timo, células del sistema inmunitario o células epiteliales mamarias. Esta GH local presenta un efecto aditivo y no sinérgico, como sería de esperar, con la GH procedente de la hipófisis o la administrada por vía exógena.

FACTORES DE CRECIMIENTO TIPO INSULINA (IGF)

Se trata de pequeños péptidos así llamados por su similitud estructural con la insulina. Actúan en el organismo como importantes reguladores del crecimiento, que ejercen sus funciones mediante mecanismos endocrinos, paracrinos y autocrinos. Quizá el más significativo sea el IGF-1, o somatomedina C (SmC), mediador de las acciones de la GH sobre el crecimiento longitudinal del organismo. La existencia de este factor como somatomediador se postuló en 1957, cuando Salmon y Daughaday descubrieron que el plasma de rata incrementaba la síntesis de proteínas de matriz en cultivos de condrocitos, lo que no ocurría cuando se utilizaba plasma de ratas hipofisectomizadas, ni tras la adición de GH al medio, pero sí se restauraba cuando el plasma procedía de un animal hipofisectomizado que había sido tratado con la hormona. Todo ello sugería la existencia en el plasma de animal normal de algún factor intermediario, mediador de la acción GH sobre el crecimiento, al que por esta razón se denominó somatomedina o factor de sulfatación, ya que era capaz de estimular la incorporación de sulfato a los glucosaminoglucanos del cartílago.

De forma independiente, en 1963, Froesch y cols. detectaron la presencia de un factor plasmático capaz de manifestar acciones tipo insulina en el músculo y el tejido adiposo en presencia de anticuerpos frente a esta hormona, describiendo la existencia de una actividad tipo insulina no suprimible (NSILA, *non suppressible insulin-like activity*).

No fue hasta 1978, sin embargo, cuando se consiguió aislar estos factores. Se trataba de dos péptidos, con un peso molecular de alrededor de 7.5 kD, compuestos por 70 y 67 aminoácidos, de carácter básico y ligeramente ácido, respectivamente. Si entre ambos existía una homología del 70%, ambos péptidos presentaban también una homología del 50% con la insulina. Es por ello por lo que la denominación genérica inicial de somatomedinas pasó a ser sustituida por la de factores de crecimiento tipo insulina (IGF), tipos 1 y tipo 2, respectivamente.

Distribución tisular

Aunque de adscripción clásica a una localización predominante hepática, los IGF no son sintetizados en un solo órgano. En el momento actual ya se ha descrito la expresión de estos péptidos en territorios tan variados como el propio hígado, el riñón, el pulmón y las gónadas, en los

que el IGF-1 alcanza las tasas más altas de expresión, aunque también lo hace en músculo, corazón, sistema nervioso, timo, próstata, cartílago, páncreas y células sanguíneas. Probablemente esta pluralidad de expresión está en consonancia con sus importantes papeles reguladores endocrinos, paracrinos y autocrinos. Curiosamente, de ninguno de los órganos citados se pueden extraer IGF en cantidades significativas, lo que parece indicar que la síntesis de estos compuestos tiene lugar atendiendo a requerimientos puntuales celulares, tisulares o del organismo en general. Por este motivo, tras su síntesis no son almacenados en gránulos secretores, sino que son rápidamente enviados a la corriente circulatoria (secreción endocrina) o al medio extracelular (secreción paracrina). Pueden ser detectados, por tanto, en plasma, linfa, líquido cefalorraquídeo, líquido folicular ovárico, líquido seminal, saliva y leche. Su bajo peso molecular permite que sean filtrados en el glomérulo renal y, por tanto, aparecen en la orina.

En el plasma, fundamentalmente procedentes de la secreción hepática, experimentan una importante fluctuación a lo largo de las diferentes etapas de la vida (Fig. 69.14). Así, en el caso del IGF-1, como muestra la figura, desde niveles prácticamente indetectables en prácticamente el primer año de vida se pasa a un progresivo incremento a lo largo de la infancia hasta la adrenarquia. En el período prepuberal inmediato, los niveles de IGF-1 en plasma pasan a estar perfectamente correlacionados con las fases del desarrollo puberal de Tanner, secreción de esteroides sexuales y velocidad de crecimiento. Una vez puesta en marcha la pubertad, la concentración plasmática de IGF-1 alcanza el máximo nivel que se va a observar ya en un organismo normal. A partir de este momento comienza un lento declinar dependiente de la edad, más marcado a partir de la séptima década de la vida.

Existe, como se ve, una relación aparente entre actividad gonadal y niveles circulantes de IGF-1. En la pubertad se produce un marcado incremento (de hasta 2.5-3 veces con respecto a la etapa anterior) de la concentración plasmática del péptido, mientras que el descenso en la senectud es menos marcado en la mujer menopáusica que en el varón de edad similar. Pese a ello, no parece probable que los esteroides sexuales jueguen un papel directo sobre la fabricación hepática de IGF-1, sino que los cambios que el péptido manifiesta en plasma parecen más bien reflejo de los cambios paralelos en la secreción de GH. Independientemente de este hecho, fisiológico, la administración de elevadas dosis de estrógenos tiene un efecto inhibitorio sobre la fabricación hepática de IGF-1.

En el caso del IGF-2, las variaciones en plasma a lo largo de la vida son menos marcadas y, aunque experimentan un incremento hacia los 6 años de edad, no muestran, en cambio, el ascenso pre- y puberal característico del IGF-1.

Regulación de la expresión de los genes IGF

Aunque probablemente son de naturaleza muy diversa, e incluso en más de un caso específico de cada uno de estos genes, entre los factores que regulan la expresión

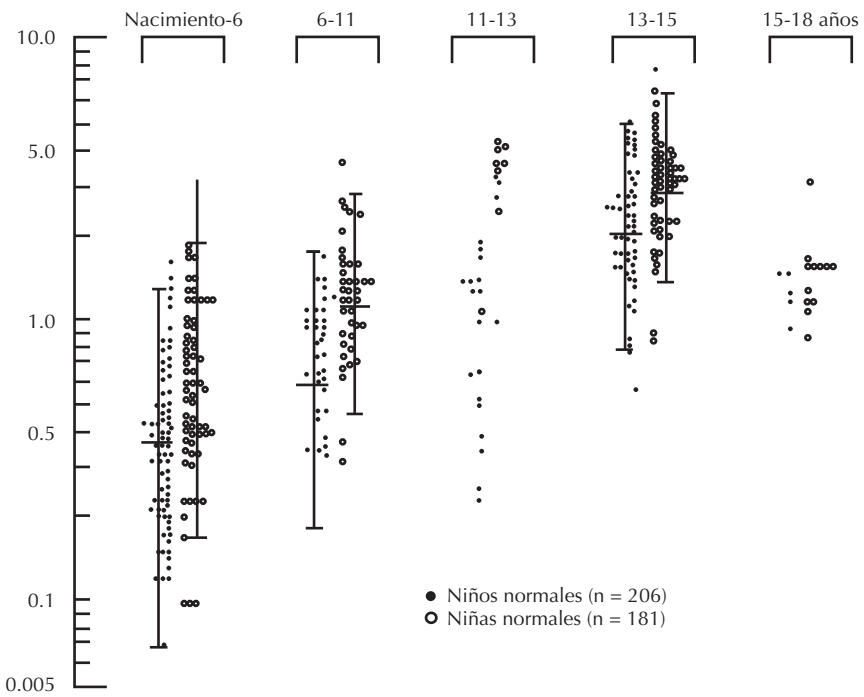


Figura 69.14. Niveles plasmáticos de IGF-1 en una población normal de ambos sexos a lo largo del desarrollo. (Tomado de Retrasos del crecimiento, B. Moreno, JAF Tresguerres eds., 1996)

de los genes IGF cabe destacar los relacionados con procesos de carácter metabólico, indicativos del estado nutricional del organismo, de forma que este tipo de regulación (particularmente para el IGF-1) puede representar un importante sistema de control en la regulación nutricional del crecimiento.

Entre los diversos nutrientes, una serie de estudios indica que es la ingesta de carbohidratos la que juega el papel más importante en la regulación de los niveles plasmáticos de IGF-1 tras el nacimiento, de igual forma que es la glucosa circulante la que resulta clave en el crecimiento fetal.

El hecho de que la glucosa pueda ser un importante, o el principal, regulador de la expresión de IGF-1 puede parecer un tanto sorprendente, ya que siempre se ha atribuido este papel a la GH. No es nuevo, sin embargo, el que este azúcar estimule la transcripción de una serie de genes, como es el caso de los que codifican la insulina, la piruvato quinasa, el TGF-α (*transforming growth factor-α*, factor de crecimiento transformador α) o el gen S_{14}. En el caso de la insulina, el efecto estimulador de la glucosa requiere el que este azúcar sea metabolizado hasta un producto intermedio en la glucólisis. Esto es también lo que ocurre con el gen IGF-1, al menos en células gliales, en las que se ha demostrado que la expresión de IGF-1 se estimula por un producto de la glucólisis (¿lactato?) más que por la propia glucosa.

La insulina es un importante regulador de la expresión del IGF-1 en el hígado, como lo es la GH. Una y otra hormonas precisan, sin embargo, de la existencia de un adecuado aporte nutricional para que la expresión del péptido tenga lugar, al menos en el hígado (Fig. 69.15). Por ello, en el ayuno, o en situaciones de malnutrición, se produce un marcado descenso en los niveles circulantes de IGF-1 (de origen fundamentalmente hepático, como ya se ha comentado), pese a que en estas situaciones la secreción integrada de GH está considerablemente aumentada.

Factores nutricionales, traducidos en un adecuado aporte calórico y una adecuada ingesta proteica y utilización celular de aminoácidos, son entonces los principales factores determinantes de una correcta expresión hepática de IGF-1. El papel de la GH como regulador de esta expresión sería entonces dependiente de los factores citados. Por su parte, entre los factores nutricionales habría que diferenciar entre glucosa y aminoácidos, ya que mientras el azúcar (o los productos de su metabolismo) actuaría sobre la transcripción (¿modulando la acción de GH o insulina?), los aminoácidos lo harían en la fase postranscripcional.

Sobre estas bases se puede explicar la elevada velocidad de crecimiento que, para su grupo de edad, se registra en el niño obeso, en el que mientras la secreción de GH está bloqueada por el hipertono de somatostatina, los niveles circulantes de IGF-1 son normales o están ligeramente elevados.

En otros territorios en los que la expresión del péptido alcanza especial significación, como es el caso del riñón o los condrocitos del cartílago de crecimiento, la regulación de la expresión e IGF-1 parece ser diferente a la citada. Por su parte, la regulación en los condrocitos epifisarios es GH-dependiente, sin que otros factores parezcan jugar algún papel significativo en el proceso. Lo propio parece ocurrir en una serie de tejidos en los que es la GH quien incrementa la síntesis de IGF-1.

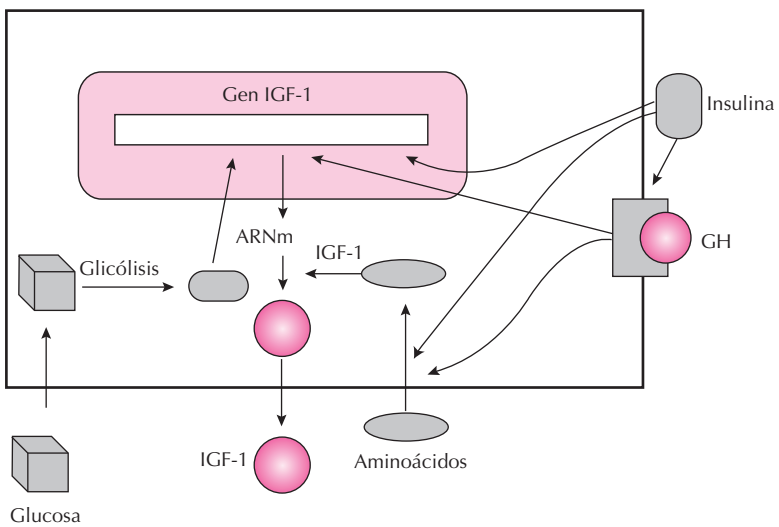


Figura 69.15. Regulación de la expresión hepática de IGF-1. Insulina y GH parecen regular directamente la transcripción del gen IGF-1. Para que ésta ocurra, sin embargo, es necesario un adecuado aporte de glucosa al hepatocito. Un subproducto de la glucólisis (¿lactato?) actuaría como modulador de esa transcripción. La expresión del gen requiere también de la tasa de captación celular de aminoácidos, dependiente de la insulina o GH, quienes actuarían como moduladores en la fase postranscripcional.
La insulina, al modular el número de receptores hepáticos para GH, es necesaria para que tenga lugar la acción de esta hormona sobre la expresión de IGF-1.

En conjunto, estos datos sugieren que la expresión del péptido es regulada de forma tejido-específica, lo que también conlleva la existencia de una regulación tejido-específica de la tasa de expresión, que en la rata se ha visto que alcanza el máximo nivel en el SNC.

Con relación a IGF-2, el conocimiento de cómo está regulada su expresión es todavía menor que el de IGF-1. Sí se sabe que la tasa de ARNm del IGF-2 es, en la rata y en el ser humano, mucho mayor durante la etapa fetal, y que va declinando a lo largo del desarrollo posnatal por razones no conocidas. Con relación al efecto de GH, el exceso crónico de esta hormona lleva a incremento del ARNm del IGF-2 en el músculo (esquelético y cardíaco), mientras que carece de acciones en el hígado. Existe, por tanto, al igual que ocurre con el IGF-1, una regulación de IGF-2 tejido-específica.

Acciones biológicas del IGF-1

El IGF-1 es un importante mediador de la mayor parte de los efectos de la GH, actuando por mecanismos tanto endo- como auto- o paracrinos, pero también hay que señalar que las variaciones en la expresión local de este factor pueden dar lugar a un crecimiento anómalo (excesivo o deficitario) del tejido en el que esto ocurra.

En principio, debido a su gran similitud estructural con la insulina, el IGF-1 es un factor hipoglucemiante, a expensas de estimular la captación celular de glucosa periférica y, en menor medida, restringir la síntesis hepática del azúcar. Carece en cambio de efectos sobre los ácidos grasos libres. Sobre el metabolismo proteico juega un papel anabolizante. Es así que, en ratas, la administración del péptido puede positivizar el balance nitrogenado en situaciones de ayuno o de restricción proteica en la dieta. Como consecuencia, puede facilitar procesos de cicatrización y hasta la recuperación de la función renal afectada. De hecho, el IGF-1 se une a receptores específicos en el túbulo proximal renal, donde regula procesos metabólicos y de transporte; asimismo, la expresión renal de este péptido aumenta en situaciones de crecimiento compensatorio del órgano. Incluso el efecto GH de incremento del tamaño renal, de la tasa de filtración glomerular y del flujo renal está mediado por IGF-1, induciendo rápidas alteraciones en la hemodinámica renal. Por este motivo se ha propuesto la utilización terapéutica del péptido en la insuficiencia renal crónica, al menos para retrasar la entrada del paciente en diálisis.

El IGF-1 ejerce también un efecto trófico directo sobre el epitelio intestinal.

Como se puede deducir de lo expuesto, el IGF-1 es un péptido multifunción, mediador periférico de las acciones de la GH, pero con acciones propias, específicas e independientes de aquélla; operativo por mecanismos endocrinos, pero también, y quizá más importante, capaz de hacerlo de forma autocrina/paracrina en prácticamente cualquier territorio. Con acciones metabólicas generales tipo insulina, pero también con acciones locales que nada tienen que ver con aquéllas. Éste es, por ejemplo, el caso del SNC, donde presumiblemente juega un importante papel como neurotransmisor o neuromodulador.

¿Qué es lo que permite esta pluralidad de acciones? ¿Cómo actúa el IGF-1 en las células?

Receptor de IGF-1

Desde un punto de vista funcional, pertenece a la familia de receptores con actividad tirosín-quinasa. Su elevada homología con el receptor de insulina, aproximadamente un 60%, que asciende hasta un 84% en su dominio tirosín-quinasa, lleva a que pueda presentar fenómenos de *down-regulation* por insulina, aunque para ello son precisas elevadas concentraciones de esta hormona.

Estructuralmente está constituido por dos hemirreceptores, cada uno de los cuales consta de dos subunidades, denominadas alfa y beta, con un peso molecular aproximado de 125 y 95 kD, respectivamente (Fig. 69.16).

La unión de IGF-1 a su receptor provoca, en primer lugar, la autofosforilación de residuos de tirosina de sus cadenas beta. Una vez autofosforilado, el receptor induce la fosforilación de un sustrato de 185 kD, al que, puesto que también interviene en el mecanismo de señalización de la insulina, se denomina sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1). Una vez que este sustrato ha sido fosforilado en múltiples residuos de tirosina por el receptor de IGF-1 (o por el receptor de insulina), puede ligarse ya a la subunidad reguladora (p85) de la fosfatidil inositol-3 quinasa (PI-3 K), que puede estar implicada en la translocación de los transportadores de glucosa, y a la proteína asociada al receptor del factor de crecimiento 2 (Grb2, *growth factor receptor bound protein-2*). En el primer caso aparece,

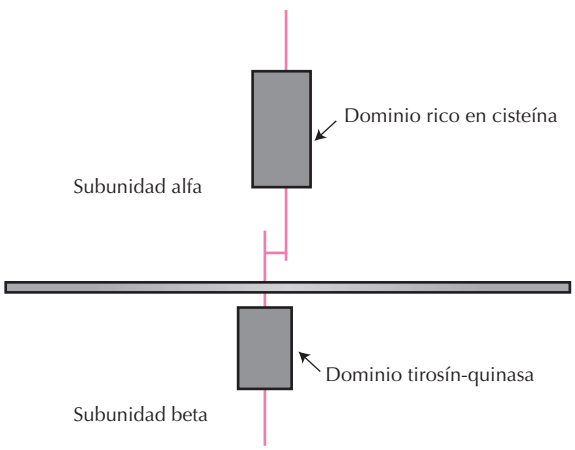


Figura 69.16. Hemirreceptor de IGF-1 con sus dos subunidades alfa y beta unidas por un puente disulfuro. En la subunidad alfa se localiza el dominio rico en cisteína, o dominio de unión al ligando, mientras que en la subunidad beta, dentro de la porción citoplasmática, se sitúa el dominio tirosín-quinasa, que con su autofosforilación inducida por la unión de IGF-1 al receptor inicia la cascada de señalización.

como resultado final de la señalización iniciada por el IGF-1, fosfatidil inositol 3 fosfato (PIP3), que en el núcleo actúa como señal para el crecimiento celular.

El IGF-1 y la insulina comparten, como se ve, los mismos mensajeros intracelulares. Sin embargo, deben existir factores específicos responsables del mensaje de uno y otra, que justifiquen las acciones también específicas que hormona y péptido exhiben.

Por último, el IGF-1 puede actuar por vías independientes de lo que para las células significa el equilibrio fosforilado/desfosforilado.

Receptor de IGF-2

Este receptor, llamado tipo 2, presenta una gran afinidad por el IGF-2 y muy poca por la insulina, por lo que no media las acciones de esta hormona. La insulina, sin embargo, es capaz de aumentar la sensibilidad del receptor por el IGF-2.

Con relación a las acciones biológicas del IGF-2 y cómo se ponen en marcha, se conoce aún muy poco en nuestra especie tras el nacimiento. Sorprendentemente, sin embargo, los niveles circulantes de IGF-2 son casi tres veces superiores a los de IGF-1.

Proteínas transportadoras de IGF-1

A diferencia de lo que ocurre con la GH, las proteínas que en plasma transportan IGF (IGFBP, *IGF-binding proteins*) no tienen nada que ver desde un punto de vista estructural con los receptores para estos péptidos.

Estructuralmente, una característica común a todas (menos una IGFBP-6) las proteínas de esta familia, es la presencia de 18 residuos cisteína, concentrados en dos regiones localizadas en los extremos N- y C-terminal de las moléculas, que probablemente, sobre todo las de la región N-terminal, representan los dominios de unión a IGF.

IGFBP-1

Compuesta por 234 aminoácidos, con un peso molecular aproximado de 32 kD.

En el ser humano muestra una afinidad similar por ambos IGF, aunque en la rata se une preferentemente a IGF-2.

La IGFBP-1 es sintetizada en el hígado, ya desde la etapa fetal, y en la placenta. La expresión del gen IGFBP-1 es regulada fundamentalmente por el factor hepático B1 (LF-B1). También la insulina es un importante regulador, y de hecho los niveles de ARNm de IGFBP-1 están elevados en los pacientes diabéticos, y disminuidos en los pacientes con insulinomas.

La IGFBP-1 aparece en altos niveles en el suero fetal humano, y disminuye después tras el nacimiento hasta la pubertad, período a partir del cual se mantiene ya en unos niveles plasmáticos relativamente constantes, con un característico ritmo secretor. El ayuno induce un incremento en la concentración plasmática de IGFBP-1, lo que también se observa en la mujer embarazada, en la que hacia la semana 22-23 alcanza el máximo valor, para disminuir después tras el parto.

IGFBP-2

Está formada por 289 aminoácidos, y su peso molecular es de 31.3 kD. Liga preferentemente IGF-2, excepto en la rata, en la que muestra igual afinidad por ambos IGF.

El ayuno, o la pérdida de la función hipofisaria, llevan a un incremento de la concentración hepática de IGFBP-2, que se normaliza con la realimentación o terapia sustitutiva, respectivamente.

IGFBP-3

Es la más importante cualitativa y cuantitativamente de todas las proteínas de transporte de IGF, en seres humanos y en animales. En el suero se encuentra asociada con una molécula de IGF y con la llamada subunidad ácido-lábil, de aproximadamente 80 kD, estableciéndose un complejo de 150 kD.

La IGFBP-3 se une con igual afinidad a ambos IGF, salvo en el cerdo, en el que la afinidad por el IGF-2 es mucho mayor que por el IGF-1.

Aunque el lugar preferente de expresión de la IGFBP-3 es el hígado, se produce también en riñón, estómago, corazón, glándulas adrenales, ovarios, testículos, bazo, pulmón e intestino delgado.

En el ser humano, los niveles de IGFBP-3 son bajos tras el nacimiento, se multiplican por tres desde la infancia hasta el final de la pubertad y después declinan gradualmente entre los 18 y 65 años. Su concentración en suero humano adulto normal es unas 2 veces mayor que la de las IGFBP-1 y -2, aunque esta proporción puede ser modificada en función de la tasa secretora de GH, ya que la IGFBP-3 está bajo control directo de esta hormona. Por ello, en pacientes acromegálicos, los niveles de IGFBP-3 se incrementan 2.2 veces con respecto a la población normal, mientras en los sujetos con deficiencia de GH son entre un 50-80% menores. Sin embargo, más recientemente se ha visto que el principal inductor del incremento de los niveles de IGFBP-3 es el IGF-1. La disponibilidad de IGF-1 es, por tanto, un importante factor condicionante de la producción de IGFBP-3.

La subunidad ácido-lábil (als, acid-labile subunit)

De todas las proteínas transportadoras de IGF, la IGFBP-3 es la única que además de al péptido puede unirse a un tercer componente: la ALS. Ésta es una proteína hepática de 63 kD, aunque la glucosilación incrementa su peso molecular hasta 84-86 kD.

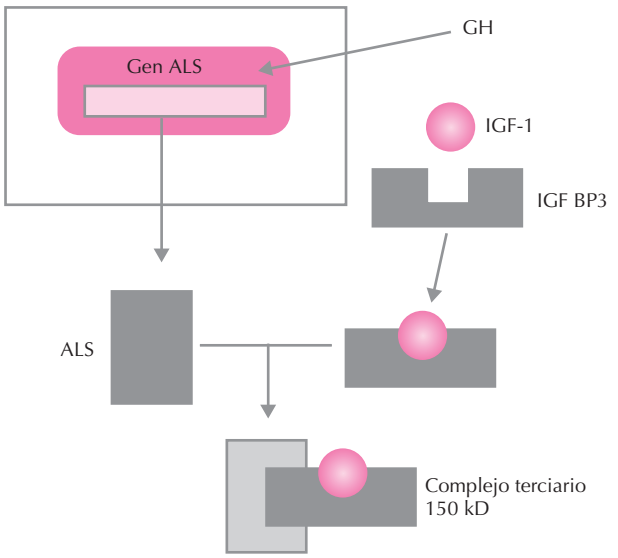


Figura 69.17. Formación del complejo terciario de 150 kD. La subunidad ácido-lábil (ALS) es secretada al plasma desde el hígado, donde su expresión es fundamentalmente dependiente de GH. Tras la unión en el plasma de IGF-1 y su proteína transportadora IGFBP3, ésta sufre un cambio en su conformación que le permite ya unirse a la ALS. El complejo formado es un importante factor condicionante de la disponibilidad de IGF-1 libre para sus tejidos diana.

El marcado carácter hidrofóbico de la ALS, determinado por la existencia de secuencias repetitivas ricas en leucina que se extienden a lo largo del 80% de la molécula, parece condicionarla a interactuar con membranas celulares o con otras proteínas. Sin embargo, no hay posibilidad alguna de que esta proteína ácido-lábil se ligue de forma independiente a IGFBP-3 o a IGF-1. Tan sólo cuando se ha producido la unión IGFBP-3–IGF, el cambio alostérico que ello induce en la molécula de IGFBP-3 lleva entonces a permitir su reacción con la ALS. Se forma así un complejo terciario ALS–IGFBP-3–IGF-1 (o II), con un peso molecular de unos 150 kD (Fig. 69.17). El hecho de que la ALS esté siempre en exceso en el plasma con relación a los otros dos componentes del complejo facilita el que la reacción de formación tenga lugar.

La regulación de la fabricación y secreción hepática de ALS está determinada por una serie de factores que, a su vez, intervienen en el balance de las otras dos proteínas del trímero. El principal regulador es la GH, de quien dependen además los otros componentes del complejo. Por ello, los cambios en la tasa de secreción de la hormona van a traducirse en cambios en los niveles de complejo terciario circulante. Durante el embarazo, este papel de GH pasa a ser sustituido por las variantes placentarias de la hormona.

Importante también en la regulación de la ALS son los factores metabólicos indicativos del estado nutricional del organismo.

A lo largo del desarrollo, la ALS mantiene el patrón de evolución secretora observado para IGF-1 e IGFBP-3, por lo que existe una buena correlación entre etapas del crecimiento, o velocidad de éste, y concentración plasmática del complejo terciario. En él, la IGFBP-3 y la ALS pueden representar un reservorio de IGF-1 del que el péptido puede liberarse cuando las necesidades tisulares lo requieran. Por tanto, y dado que es el IGF-1 libre el que actúa, la valoración de la concentración del complejo terciario tiene importancia a la hora de valorar la disponibilidad de IGF-1 para sus tejidos diana.

Los restantes miembros de la familia IGFBP (4, 5 y 6) no parecen desempeñar un papel importante en el ser humano, aunque sí en especies inferiores.

Las IGFBP, al igual que ocurre con las GHBP, no son meras proteínas de transporte, sino más bien moduladores de la acción de los IGF que incluso pueden jugar papeles propios, en su mayor parte todavía desconocidos, independientes de los péptidos a los que se asocian.

BIBLIOGRAFÍA

Aguila MC. Growth hormone-releasing factor increases somatostatin release and mRNA levels in the rat periventricular nucleus via nitric oxid oxidation *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91:782.

Alba-Roth J, Müller OA, Schopohl J, Von Verder K. Arginine stimulates growth hormone secretion by supressing endogenous somatostatin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:1168.

Arce V, Cella SG, Loche S, Ghigo E, Devesa J, Müller EE. Synergistic effect of growth hormone-releasing hormone and clonidine in stimulating GH release in young and old dogs. *Brain Res* 1990; 537:359.

Arce V, García-Barros M, Tresguerres JAF, Lima L, Devesa J. Clonidina potentiates de GH response to GHRH challenge in hypothalamic GHRH-deficient rats. *Neuroendocrinology* 1995; 61:552.

Arce V, Lima L, Lois C *et al*. Role of central dopaminergic pathways in the neural control of growth hormone secretion in normal men: studies with metoclopramide. *Neuroendocrinology* 1991a; 53:143.

Arce V, Lima L, Devesa J. Growth hormone and aging. *Endocrinología* 1991b; 38:254.

Arimura A. Regulation of growth hormone secretion. En: Imura H. *The pituitary gland* 2ª ed. New York, Raven Press, 1994.

Arvat E, Gianotti L, DiVito L *et al*. Modulation of growth hormone-releasing activity of hexarelin in man. *Neuroendocrinology* 1995; 61:51.

Baumann G. Growth hormone heterogeneity: genes, isohormones, variants and binding proteins. *Endocrine Rev* 1991; 12:424.

Baumann G, Shaw MA. A second, lower affinity growth hormone-binding protein in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:680.

Baumann G, Stolar MW, Amburn K, Barsano CP, DeVries BC. A specific growth hormone binding protein in human plasma: initial characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:134.

Bazan JF. A novel family of growth factor receptors: a common binding domain in the growth hormone, prolactin, erytropoietin and IL-6 receptors, and the p75 IL-2 receptor b-chain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 164:788.

Becker K, Stegenga S, Conway S. Role of insulin like-growth factor I in regulating growth hormone-release and feedback in the male rat. *Neuroendocrinology* 1995; 61:573.

Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chu L, Hintz RL. Somatomedic C mediates growth hormone negative feedback by effects both on hypothalamus and pituitary. *Science* 1981; 212:1279.

Bertherat J, Bluet-Pajot MT, Epelbaum J. Neuroendocine regulation of growth hormone. *Eur J Endocrinol* 1995; 132:12.

Billestrup N, González-Manchón C, Potter E, Vale W. Inhibition of somatotroph growth and growth hormone biosynthesis by activin *in vitro*. *Mol Endocrinol* 1990; 4:356.

Billestrup N, Mitchell RL, Vale W, Verma IM. Growth hormone-releasing factor induces c-*fos* expression in cultures primary pituitary cells. *Mol Endocrinol* 1987; 1:300.

Boldgett FM, Burgin L, Iezzoni D, Gribetz D, Talbot ND. Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and methabolic status of children. *N Engl J Med* 1956; 254:636.

Bowers CY, Reynolds GA, Durham D, Barrera CM, Pezzoli SM, Thorner MO. Growth hormone (GH)-releasing peptide stimulates GH release in normal men and acts synergistically with GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:975.

Brazeau P, Vale W, Burgus R *et al*. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973; 179:77.

Burguera B, Muruais C, Peñalva A, Dieguez C, Casanueva FF. Dual and selective action of glucocorticoid upon basal and stimulated growth hormone release in man. *Neuroendocrinology* 1990; 51:51.

Buscail L, Esteve JP, SainLaurent N *et al*. Inhibition of cell proliferation by the somatostatin analogue RC-160 is mediated by SSTR2 and SSTR5 somatostatin receptors through different mechamisms. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:1580.

Carro E, Señarís R, Considine RV, Casanueva FF, Diéguez C. Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology* 1997; 138:2203.

Casanueva FF, Burguera B, Tomé MA *et al*. Depending on dose and the time of administration, dexamethasone potentiates or blocks growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone release in man. *Neuroendocrinology* 1988; 47:46.

Cella SG, Arce V, Pieretti F, Locatelli V, Settembrini B, Muller EE. Combined administration of GHRH and clonidine restores the defective GH secretion in old dogs. *Neuroendocrinology* 1993; 57:432.

Chihara K, Minamitani M, Kaji N *et al*. Intraventriculary injected growth hormone stimulates somatostatin release into rat hypophyseal portal blood. *Endocrinology* 1981; 2278-2281.

Clark RG, Jansson JO, Isaksson O, Robinson ICA. Intravenous growth hormone: growth response to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 1985; 30:367.

Conley LK, Teik JA, Deghenghi R *et al*. Mechanism of action of hexarelin and GHRP-6: analysis of the involvement of GHRH and somatostatin in the rat. *Neuroendocrinology* 1995; 61:44.

Corrigan AZ, Bilezikjian LM, Carroll RS *et al*. Evidence for an autocrine role of activin B whithin rat anterior pituitary cell culture. *Endocrinology* 1991; 128:1682.

Cuttler L. The regulation of growth hormone secretion. *Endocrinol Metab Clinics of North America* 1996; 25:541.

Davis TME, Burrin JM, Bloom SM. Growth hormone release in response to GH-releasing hormone in man is three-fold enhanced by galanin. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:1248.

Delhase M, Rajas F, Verdood P *et al*. Prolactin and growth hormone mRNA and protein charaterization in SNtTW rat pituitary tumors. *J Mol Endocrinol* 1995; 15:233-243.

Devesa J. Hormona de crecimiento y somatomedinas En: Tresguerres JAF. *Fisiología Endocrina*. Madrid, EUDEMA, 1990.

Devesa J, Arce V, Lois N, Tresguerres JAF, Lima L. α_2-Adrenergic agonism enhances the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone through an inhibition of hypothalamic somatostatin release in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1581.

Devesa J, Díaz MJ, Tresguerres JAF,Arce V, Lima L. Evidence that $_2$-adrenergic pathways play a major role in growth hormone(GH) neurorregulation: α_2-adrenergic agonism counteracts the inhibitory effect of muscarinic cholinergic receptor blockade on the GH response to GH-releasing hormone, while α_2-adrenergic blockade diminishes the pottentiating effect of increased cholinergic tone on such stimulation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991b; 73:251.

Devesa J, García-Barros M, Costoya JA *et al*. Expresión de los genes de hormona de crecimiento, variantes moleculares y acciones biológicas de estas variantes. En: Moreno B, Tresguerres JAF. *Retrasos del crecimiento*. Madrid, Díaz de Santos, 1996.

Devesa J, Lima L, Arce V, Díaz MJ, Tresguerres JAF. State of the art 1992 in the GH control. En: M Pombo M, Rosenfeld RG. *Two decades of experience in growth*. New York, Raven Press, 1993.

Devesa J, Lima L, Lois N *et al*. Reasons for the variability in growth hormone (GH) responses to GHHR challenge: the endogenous hypothalamic somatotroph rhythm (HSR). *Clin Endocrinol* 1989; 30:367.

Devesa J, Lima L, Tresguerres JAF. Neuroendocrine control of growth hormone secretion in humans. *Trends Endocrinol Metab* 1991a; 3:11.

Devesa J, Lois N, Arce V, Díaz MJ, Lima L, Tresguerres JAF. The role of sexual steroids in the modulation of growth hormone (GH) secretion in humans. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991c; 40:165.

Diéguez C, Aguilar E. Integración neuroendocrina y regulación de la secreción hormonal adenohipofisaria En: Pombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Madrid, Díaz de Santos, 1997.

Franz AG, Rabkin MT. Effects of oestrogen and sex difference on human growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25:1470.

Frohman LA, Jansson JO. Growth hormone-releasing hormone *Endocrine Rev* 1986; 7:223.

Frohman LA, Szabo M. Ectopic production of growth hormone-releasing factor by carcinoid and pancreatic islet tumours associated with acromegaly. *Prog Clin Biol Res* 1981; 74:259.

Gabriel SM, Milbury CM, Nathanson JA, Martin JB. Galanin stimulates rat pituitary growth hormone in vitro. *Life Sci* 1988; 42:1981.

Gabriel SM, Millard WJ, Koenig JI *et al*. Sexual and developmental differences in peptides regulating growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 1989; 50:229.

Goodyer CG. Ontogeny of pituitary growth hormone secretion. En: Collu R, Ducharne JR, Guyda HJ (eds.). *Pediatric Endocrinology*, 2ª ed. New York, Raven Press, 1989.

Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumour that caused acromegaly. *Science* 1982; 218:585.

Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML *et al*. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest* 1988; 81:968.

Howard AD, Feighner SD, Culli DF *et al*. A receptor in pituitary and hypothalamus that function in growth hormone release. *Science* 1996; 273:974.

Jansson JO, Eden S, Isakson O. Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion. *Endocrine Rev* 1985; 6:128.

Jones PM, Burrin JM, Ghatei MA, O'Halloran DJ, Legon S, Bloom SR. The influence of thyroid hormone status on the hypothalamo-hypophyseal growth hormone axis. *Endocrinology* 1990; 126:1374.

Katakami H, Arimura H, Frohman LA. Growth hormone (GH)-releasing factor stimulates hypothalamic somatostatin release: an inhibitory feedback effect on GH secretion. *Endocrinology* 1986b; 118:1872.

Kato M. Involvement of nitric oxide in growth hormone (GH)-releasing hormone induced GH secretion in rat pituitary cells. *Endocrinology* 1992; 131:2133.

Kimura C, Ohkubo S, Ogi K *et al*. A novel peptide which stimulates adenylate cyclase: molecular cloning and characterization of ovine and human cDNAs. *Biochem Biohys Res Commun* 1990; 166:81.

Lanzi R, Tannenbaum GS. Time-dependent reduction of growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing factor induced by exogenous GH: the role for somatostatin. *Endocrinology* 1992; 130:1822.

Lima L, Arce V, Diaz MJ, Tresguerres JAF, Devesa J. Glucocorticoids inhibit growth hormone release by enhancing β-adrenergic responsiveness in hypothalamic somatostatin neurons. *J Clin Endocrinol Metab* 1993c; 76:439.

Lima L, Arce V, Lois N *et al*. GH responsiveness to GHRH in normal adults is not affected by short-term gonadal blockade. *Acta Endocrinol* 1989; 120:31.

Lima L, Arce V, Tresguerres JAF, Devesa J. Clonidine potentiates the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in norepinephrine-synthesis-inhibited rats: evidence for an alpha-2-adrenergic control of hypothalamic release of somatostatin. *Neuroendocrinology* 1993b; 57:1155.

Lima L, Arce V, Tresguerres JAF, Devesa J. Studies on alpha-2-adrenergic modulation of hypothalamic somatostatin secretion in rats. *Life Sci* 1993a; 53:665.

Ling N, Esch F, Bohlen P, Brazeau P, Wehrenberg WB, Guillemin R. Isolation, primary structure and synthesis of human hypothalamic somatocrinin: growth hormone releasing factor. *Proc Natl Acad Sci* 1984a; 81:4302.

Liu JL, Papachristou D, Patel Y. Glucocorticoids activate somatostatin gene expression via positive interaction with the cAMP signaling pathway. *Biochem J* 1994; 301:863.

Lobie PE, Barnard R, Waters MJ. The nuclear growth hormone receptor binding protein. Antigenic and physicochemical characterization. *J Biol Chem* 1991; 266:22645.

Mayo KE, Cerelli GM, Lebo RV, Bruce BD, Rosenfeld MG, Evans RM. Gene encoding human growth hormone-releasing factor precursor: structure sequence and chromosomal assignment. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82:63.

Mayo KE, Godfrey PA, Suhr ST, Kulik DJ, Rahal JO. Growth hormone-releasing hormone: synthesis and signaling. *Rec Prog Hor Res* 1995; 50:35.

Merchenthaler I, López FJ, Negro-Vilar A. Anatomy and physiology of central galanin-containing pathways. *Prog Neurobiol* 1993; 40:711.

Merimee TJ, Fineberg SE. Studies on the sex-based variation of human growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 64:596.

Mol JA, Henzen-Logmans SC, Hageman PH, Misdorp W, Blankenstein MA, Rijnberk A. Expression of the gene encoding growth hormone in the human mammary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1995b; 80:3094-3096.

Momany FA, Bowers CY, Reynolds GA, Hong A, Newlander K. Conformational energy studies and in vitro and in vivo activity data on growth hormone-releasing peptides. *Endocrinology* 1984; 114:1531.

Müller EE. Neural control of somatotropic function. *Physiological Rev* 1987; 67:962.

Müller EE, De Gennaro-Colonna V, Cella SG *et al*. Autorregulation of the growth hormone axis. En: Melmed S. *Molecular and clinical advances in pituitary disorders*. Blackwell Scientific Publications, 1991.

Murakami Y, Kato Y, Kabayama Y, Inoue T, Koshiyama H, Imura H. Involvement of hypothalamic growth hormone-releasing factor in GH secretion induced by intracerebroventricular injection of somatostatin in rats. *Endocrinology* 1987; 20:311 .

Ogi K, Kimura C, Honda H. Arimura A, Fujino M. Molecular cloning and characterization of cDNA for precursor of rat adenylate cyclase activating polypeptide. *Biochem Biohys Res Commun* 1990; 173:1271.

Ottlecz A, Samson WK, McCann SM. Galanin: evidence for a hypothalamic site of action. *Peptides* 1988; 7:51.

Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB *et al*. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269:540.

Peñalva A, Burguera B, Casabiell X, Tresguerres JAF, Dieguez C, Casanueva FF. Activation of cholinergic neurotransmission by pyridostigmine reverses de inhibitory effect of hyperglycemia on growth hormone-releasing hormone- induced GH secretion in man: does acute hyperglycemia acts through hypothalamic release of somatostatin. *Neuroendocrinology* 1990a; 49:551.

Peñalva A, Carballo A, Pombo M, Casanueva FF, Diéguez C. Effect of growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), atropine, pyridostigmine, or hypoglycemia on GHRP-6-induced GH secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:168.

Peñalva A, Gatzambide S, Vázquez JA *et al*. Role of cholinergic muscarinic pathways on the free fatty acids inhibition of GH responses to GHRH in normal men. *Clin Endocrinol* 1990b; 33:171.

Plotsky P, Vale W. Patterns of growth hormone-releasing factor and somatostatin secretion into the hypophyseal-portal circulation of the rat. *Science* 1985; 230:461.

Pontiroli AE, Manzoni MF, Maliguetti ME, Lanzi R. Restoration of growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in elderly and obese subjects by acute pharmacological reduction of plasma free fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3998.

Reichlin S. Somatostatin. *New Engl J Med* 1983; 309:1495.

Reisine T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocrine Rev* 1995; 16:427.

Rettori V, Milenkovic L, Aguila MC, McCann SM. Physiologically significant effect of neuropeptide Y to suppres growth hormone release by stimulating somatostatin discharge. *Endocrinology* 1993; 126:2296.

Rivier J, Spiess J, Thorner M, Vale W. Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumour. *Nature* 1982; 300:276.

Rokaeus A, Melander T, Hökfelt T *et al*. A galanine-like peptide in central nervous system and intestine in the rat. *Neurosci Lett* 1984; 47:161.

Rudman D. Growth hormone, body composition and aging. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:800.

Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart *Endocrine Rev* 1994; 15:555.

Señarís R, Lago F, Domínguez F. Regulación de la síntesis y secreción de somatostatina. *Endocrinología* 1990; 37:314.

Shen LP, Rutter WJ. Sequence of the human somatostatin I gene. *Science* 1984; 224:168.

Shibasaki T, Shizume K, Nakahara M *et al*. Age-related changes in plasma growth hormone response to growth hormone-releasing factor in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:212.

Smith RG, Cheng K, Pong SS *et al*. A novel nonpeptydil growth hormone secretagogue. *Science* 1993; 260:1640.

Snyder SH, Bredt DS. Biological roles of nitric oxide. *Sci Am* 1992; 266:28.

Sonntag WE, Boyd RL, Booze RM. Somatostatin gene expression in hypothalamus and cortex of aging male rats. *Neurobiol Aging* 1990; 11:409.

Spik K, Sonntag WE. Increased pituitary response to somatostatin in aging male rats: relationship to somatostatin receptor number and affinity. *Neuroendocrinology* 1989; 50:489.

Strobl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. *Pharmacological Rev* 1994; 46:1.

Sun YK, Xi YP, Fenoglio CM *et al*. The effect of age on the number of pituitary cells immunoreactive to growth hormone and prolactin. *Hum Pathol* 1984; 15:169.

Tena-Sempere M, Pinilla L, González D, Aquilar E. Involvement of endogenous nitric oxide in the control of pituitary responsiveness to different elicitors of growth hormone release in prepuberal rats. *Neuroendocrinology* 1996; 64:146.

Theill LE, Karin M. Transcriptional control of GH expression and anterior pituitary development. *Endocrine Rev* 1993; 14:670.

Vale W, Vaughan J, Yamamoto G, Spiess J, Rivier J. Effects of synthetic human pancreatic (tumour) GH-releasing factor and somatostatin, triiodothyronine and dexamethasone on GH secretion in vitro. *Endocrinology* 1983; 113:1191.

Veldhuis JD, Carlson ML, Johnson ML. The pituitary gland secretes in bursts: appraising the nature of glandular secretory impulses by simultaneous multiple parameter deconvolution of plasma growth hormone concentrations. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84:7686.

Veldhuis JD, Faria A, Vance ML *et al*. Contemporary tools for the analysis of episodic growth hormone secretion and clearance in vivo. *Acta Pediatr Scand* 1988; 347:63.

Weigent DA, Baxter JB, Wear WE, Smith LR, Bost KL, Blalock JE. Production of immunoreactive growth hormone by mononuclear leukocytes. *FASEB J* 1988; 2:2812.

Wood DF, Docherty K, Ramsden DB, Shepard MC. A comparison of effects of bromocriptine and somatostatine on growth hormone gene expression in rat anterior piuitary gland *in vitro*. *Mol Cell Endocrinol* 1987; 52:257.

Wynick D, Simith DM, Gratei M *et al*. Characterization of a high affinity galanin receptor in the rat anterior pituitary: absence of biological effect and reduced membrane binding of the antagonist M15 differentiate it from the brain/gut receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:4231.

Capítulo 70

Fisiología de la prolactina

Jorge Martín Pérez

- Introducción
- Estructura génica y proteica de la prolactina
- Síntesis y secreción de la prolactina
- Receptores de prolactina
- Mecanismos de señalización intracelular de la prolactina
- Funciones biológicas de la prolactina
- Regulación de la secreción de prolactina
- Patrones de secreción hipofisaria de prolactina
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La prolactina es una hormona polipeptídica sintetizada principalmente por las células lactotropas de la adenohipófisis. Según ha avanzado el conocimiento sobre la fisiología y la bioquímica de esta hormona hemos aprendido que ejerce más de 300 funciones en distintos tejidos y órganos de nuestro cuerpo, por lo que podemos considerarla como una hormona pleiotrópica. Además de su acción reguladora de la secreción láctea, la prolactina modula múltiples funciones en el organismo que pueden agruparse en grandes categorías: agua y equilibrio electrolítico, crecimiento y desarrollo, endocrino y metabólico, cerebro y conducta, reproducción, e inmunorregulación y protección.

ESTRUCTURA GÉNICA Y PROTEICA DE LA PROLACTINA

Los genes que codifican la prolactina, la hormona de crecimiento y el lactógeno placentario provienen de un gen ancestral común que por duplicación y a lo largo de la evolución animal dio lugar a los hoy presentes en nuestro organismo. El gen humano de la prolactina se localiza en el cromosoma 6, tiene un tamaño de unas 10 kb y está compuesto por 5 exones y 4 intrones. Su transcripción está regulada por dos regiones promotoras: la proximal controla específicamente su expresión hipofisaria, en tanto que la más externa regula su expresión extrahipofisaria. Su ARN mensajero (ARNm) da origen a un polipéptido de 227 aminoácidos que contiene un péptido señal de 28 aminoácidos, por lo que la proteína madura tiene un tamaño de 199 aminoácidos. La prolactina es una proteína monocatenaria con tres puentes disulfuro formados por seis residuos de cisteína. Es una hormona muy conservada, con una homología de secuencia del 97% entre primates y del 56% entre primates y roedores. La prolactina hipofisaria varía ligeramente de tamaño dependiendo de la especie: en ratas y ratones es de197 aminoácidos, mientras que en ovejas, cerdos, bovinos y seres humanos es de 199 aminoácidos, con un peso molecular de 23 kD. Su estructura secundaria contiene mayoritariamente regiones hélices α. Su estructura terciaria no está resuelta, pero por homología con la de la hormona de crecimiento se le asigna la de cuatro largas hélices α organizadas de manera antiparalela.

Aunque la prolactina hipofisaria tiene mayoritariamente un peso de 23 kD, existen otras formas moleculares en seres humanos, que se generan por tres mecanismos distintos: procesamiento alternativo del transcrito original, procesamiento proteolítico y por otras modificaciones postraduccionales. Se han detectado formas de 14, 16 y 24 kD. La forma de 14 kD se genera en el hipotálamo, las de 16 y 22 kD se detectan en la hipófisis y en el plasma. En algunos casos de hiperprolactinemia se han detectado formas de "macroprolactina", que consisten en complejos formados por la molécula de prolactina unida a inmunoglobulina G. La prolactina puede glucosilarse en la hipófisis; la unión de los carbohidratos a la proteína se produce por N-glucosilación (nitrógeno) y por O-glucosilación (oxígeno). Los residuos de carbohidratos del oligosacárido pueden contener una relación variable de ácido siálico, fucosa, manosa y galactosa, dependiendo de la especie y del estado fisiológico o patológico del animal. La prolactina también puede fosforilarse. Tanto la fosforilación como la glucosilación disminuyen su actividad biológica, su capacidad de interacción con su receptor y su inmunorreactividad.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LA PROLACTINA

Como se indicaba inicialmente, el lugar principal de síntesis y secreción de la prolactina son las células lactotropas (también llamadas mamotropas) de la adenohipófisis, que representan entre el 20 y el 50% de las células de esta glándula. Ontogénicamente, las células lactotropas, junto con las somatotropas y las tirotropas, proceden del linaje Pit-1 de las células hipofisarias. La morfología de estas células varía entre poliédrica y oval, y están distribuidas en la región lateroventral del lóbulo anterior, formando una banda adyacente al lóbulo intermedio de la hipófisis. En términos de funcionalidad, la población de células lactotropas presenta una cierta heterogeneidad: las células localizadas en la zona más externa del lóbulo anterior responden mejor a la TRH (hormona liberadora de tirotropina), mientras que la respuesta a la dopamina es mayor en las células localizadas en la región más cercana al lóbulo intermedio. Por otra parte, existen células en un estadio intermedio de diferenciación, células mamosomatotropas, capaces de secretar tanto prolactina como hormona de crecimiento. Estas células bifuncionales se diferencian a células lactotropas por acción de los estrógenos.

También se ha detectado prolactina inmunorreactiva en las terminales axónicas del hipotálamo, telencéfalo, hipocampo, amígdala, septum, caudado, putamen, tronco del encéfalo**,** cerebelo, médula espinal y órganos circunventriculares. En el hipotálamo la prolactina se sintetiza de manera independiente de la hipófisis: se ha comprobado que en ratas hipofisectomizadas sigue detectándose prolactina inmunorreactiva en el hipotálamo. La regulación de la síntesis y la secreción hipotalámicas de la prolactina responde a estímulos similares a los de la hipófisis. Así, los estrógenos y la angiotensina II incrementan la liberación de prolactina hipotalámica, y el VIP (*vasoactive intestinal peptide*, péptido intestinal vasoactivo) aumenta los niveles de ARNm; sin embargo la TRH no provoca ningún efecto.

Además de tener una función de transporte metabólico maternofetal, la placenta tiene también actividad endocrina: en ella se producen y secretan las hormonas lactogenoplacentarias, que son proteínas similares a la prolactina, como la proliferina y proteínas relacionadas

con esta última. La decidua, tejido estromal del endometrio, que se diferencia en la fase luteínica del ciclo menstrual en la preparación para la implantación del blastocisto, produce una prolactina indistinguible de la prolactina hipofisaria humana. Su secreción está regulada localmente, y no por los factores liberadores de la prolactina (PRF, *prolactin-releasing factors*) de origen hipotalámico. La progesterona es un potente estimulador de la producción decidual de prolactina, mientras que inhibe la del miometrio. La prolactina presente en el líquido amniótico tiene 23 kD, aunque se detectan también otras formas moleculares, incluyendo agregados, y formas proteolíticas. La glucosilación de la prolactina en el líquido amniótico es elevada, y se incrementa a lo largo de la gestación. Su origen es la decidua y fluye al saco amniótico por difusión. La contribución hipofisaria a los niveles de prolactina en el líquido amniótico es insignificante, de tal manera que la hipofisectomía o el tratamiento con bromocriptina no hacen disminuir su concentración. Los niveles de prolactina en el líquido amniótico comienzan a detectarse a las 10 semanas de gestación, y alcanzan su máximo entre las semanas 20 y 24; su concentración puede llegar a alcanzar entre 50 y 100 veces la de la sangre materna o fetal. Esto se debe a dos factores: el enorme tamaño de la decidua, con una producción estimada en 1 μg de prolactina por gramo de decidua, y la elevada vida media de la prolactina en este compartimento (4.5 horas frente a los 15-20 minutos en sangre).

En la glándula mamaria, la prolactina se sintetiza y se secreta en las células epiteliales. Durante la lactancia, la prolactina se detecta en la leche, ya que además de la contribución de la prolactina sérica, la de las células epiteliales resulta esencial. Tras su síntesis en la célula epitelial, se une a proteínas transportadoras y se secreta por exocitosis a través de la membrana apical a la luz alveolar. En las células epiteliales se produce el procesamiento de la prolactina sintetizada, y se observa la presencia de diversas formas proteolíticas de 11, 14, y 16 kD; la leche contiene más formas diferentes de prolactina (agregados, formas glucosiladas y fosforiladas) que el plasma sanguíneo. La forma de 23 kD promueve la proliferación del epitelio mamario, mientras que la de 16 kD inhibe la angiogénesis local. La prolactina contenida en la leche participa en la maduración del sistema inmunitario y neuroendocrino del neonato.

En el sistema inmunitario, también las células competentes del timo, la médula ósea y el bazo, así como los linfocitos periféricos, contienen ARNm de prolactina, y liberan prolactina biorreactiva similar a la hipofisaria, aunque de tamaños moleculares muy dispares, entre 60 y 11 kD, así como una forma glucosilada de 25 kD. La regulación de la síntesis y la secreción de prolactina por los linfocitos es diferente a la de la hipófisis y, dado que estas células expresan receptores de dopamina, puede que ésta esté implicada en su regulación. De hecho, la administración de bromocriptina, agonista de la dopamina, que interacciona con los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2), disminuye sus niveles en los linfocitos.

RECEPTORES DE PROLACTINA

El receptor de prolactina es monocatenario y, por homologías estructurales, pertenece a la familia de receptores de citoquinas tipo I, de la que también forma parte el de la hormona de crecimiento (véase el capítulo anterior). El gen que codifica el receptor de prolactina se localiza en el cromosoma 5 y contiene 10 exones, con una longitud aproximada de 100 Kb. Existen tres isoformas mayoritarias del receptor de prolactina, que contienen tres regiones definidas: extracelular, transmembrana e intracelular.

La región extracelular está compuesta por 210 aminoácidos y contiene dos dominios de homología de receptores de citoquinas (CRH, *cytokine receptor homology region*) de unos 100 aminoácidos cada uno, denominados D1 (aminoterminal) y D2 (próximo a la membrana). Ambos contienen módulos de tipo fibronectina tipo II. El dominio D1 contiene dos puentes disulfuro en el extremo aminoterminal, formados por 4 residuos de cisteína; el D2 contiene un pentapéptido denominado motivo WS (Trp-Ser-aminoácido-Trp-Ser), próximo a la membrana plasmática. Ambos motivos son señas de identidad de la familia de receptores de citoquinas tipo I y desempeñan un importante papel en la definición de la estructura extracelular de estos receptores, siendo por tanto necesarios para la interacción con la hormona. Es importante destacar la existencia de tres residuos de asparagina susceptibles de ser glucosilados, si bien el grado de glucosilación varía en los diferentes órganos donde se expresa el receptor y en función del estado fisiológico y de la especie animal.

La región transmembrana, como en todos los receptores de citoquinas, traspasa la membrana celular una sola vez, y contiene 24 aminoácidos.

La zona intracelular de los receptores de citoquinas es la más específica, aunque contiene dos regiones conservadas, denominadas caja I y caja II. La caja I está localizada en la proximidad de la membrana plasmática, y tiene una secuencia rica en prolinas y aminoácidos hidrofóbicos (en el receptor de prolactina de rata la secuencia es Pro-Pro-Val-Pro-Gly-Pro). Además, el receptor de prolactina, al igual que el de los otros miembros de la familia, contiene varios residuos de tirosina susceptibles de ser fosforilados y que, como veremos más adelante, desempeñan un papel crucial en la señalización intracelular.

La interacción de la prolactina con su receptor conlleva la dimerización de éste, es decir la estequiometría es de una molécula de prolactina por dos moléculas de receptor. En un primer paso, la prolactina se une a una molécula de receptor (complejo H_1:R_1) por su primer dominio de unión, formado por varios residuos aminoacídicos presentes en las hélices α 1 y 4. El complejo así formado todavía no es biológicamente activo. A continuación, la prolactina se une, por su segundo dominio de interacción, formado por residuos aminoacídicos presentes en las hélices α 2 y 3, a otra molécula de receptor, formando el complejo hormona-receptor (H_1:R_2) activo. Como se indicaba anteriormente, los puentes disulfuro en el domino D1 y el motivo WS del dominio D2 del receptor son esenciales para defi-

nir su estructura terciaria, requerida para la unión eficaz con la hormona.

El receptor funcional de la prolactina se encuentra en la membrana celular, aunque existe una gran porción de receptores en el aparato de Golgi, donde el óxido nítrico activa a la N-acetilglucosamina transferasa responsable de la glucosilación de la región extracelular del receptor, que como consecuencia se transporta a la membrana celular. Tanto la prolactina sola como asociada al receptor se translocan al núcleo, donde deben ejercer alguna función todavía no bien determinada.

En mamíferos, el receptor de prolactina, además de en la glándula mamaria y en el ovario, se distribuye por otros muchos órganos: cerebro, hipófisis, corazón, pulmón, timo, bazo, hígado, páncreas, riñón, glándula adrenal, útero, músculo esquelético y piel (Fig. 70.1); el hígado es el órgano en el que más se expresa el receptor de prolactina, y es donde parece transducir señales proliferativas.

MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR DE LA PROLACTINA

El receptor de prolactina puede unirse y ser activado por al menos tres tipos de hormonas: la prolactina, el lactógeno placentario y en primates también la hormona de crecimiento. Los efectos producidos por estas hormonas en la célula se deben a la dimerización y la activación de su receptor. Como todos los de la familia de citoquinas tipo I, el receptor de prolactina no tiene actividad enzimática; sin embargo su activación por la hormona provoca un aumento de la fosforilación de proteínas celulares, incluida la del propio receptor en residuos de tirosina. Esto se debe a que el receptor de prolactina une en su región intracelular a dos tipos de proteínas tirosina quinasas: la Jak2, miembro de la familia de las quinasas Janus, y las proteínas tirosinas quinasas de la familia de protooncogenes Src. La activación de estas enzimas desencadena una serie de señales intracelulares que, dependiendo del contexto celular y fisiológico, determinan procesos de proliferación, supervivencia o diferenciación (Fig. 70-2). La autofosforilación y la activación de ambas quinasas ocurren rápidamente tras la dimerización del receptor, gracias a la intervención de la Jak2, lo que genera un receptor con múltiples residuos de fosfotirosina. Las fosfotirosinas y sus secuencias aminoacídicas adyacentes son dominios de unión de proteínas con dominios SH2 presentes en las tirosinas quinasas de la familia de protooncogenes Src y en otras proteínas. Entre éstas se encuentran los factores de transcripción de la familia STAT (*signal transducer and activators of transcription*; transductores de señales y activadores de la transcripción;). En particular, cuatro de sus miembros están implicados en la señalización intracelular de la prolactina: STAT 1, STAT 3, STAT 5a, y STAT 5b. Una vez fosforilado el receptor, los STAT se asocian a los residuos de fosfotirosina de éste a través de sus dominios SH2 formando un complejo con el receptor y con la Jak2. La proximidad de la Jak2 a los STAT permite a esta tirosina quinasa fosforilarlos. Una vez fosforilados en tirosina, los STAT se disocian del receptor y se homodimerizan o heterodimerizan. Los heterodímeros formados se translocan al núcleo, donde interaccionan con secuencias promotoras específicas, facilitando la transcripción génica. Existe también una gran familia de proteínas con dominios SH2 que actúan como inhibidoras de la vías Jak/STAT, como: CIS (*cytokine-inducible SH2-containing protein*; proteínas SH2 inducibles por citoquinas), SOCS (*suppressor of cytokine signaling*, supresores de la señalización por citoquinas), JAB (*JAK binding protein*, proteína de unión a la quinasa Jak) y SSI (*STAT-induced STAT inhibition*, proteína inducida por los STAT, que inhiben a los STAT); éstas inhiben la ruta Jak/STAT por asociación con las Jak (SOCS) o por competición con los STAT por su unión al receptor (CIS).

La activación de las tirosinas quinasas Src por prolactina parece ser también un elemento esencial de la señalización intracelular para la proliferación celular y la diferenciación funcional del epitelio mamario. Al igual que sucede con la Jak2, la interacción de las quinasas Src con el receptor es constitutiva, aunque en algunos casos se ha detectado un incremento de la cantidad asociada tras la estimulación hormonal. No existen datos, por el momento, de que exista una interdependencia entre la activación de Src y Jak2. En diversos tipos de células se ha podido comprobar que la activación de las quinasas Src es esencial para promover la proliferación celular, ya que su inhibición conlleva una parada de proliferación subyacente a la no activación de vías de señalización de las MAP quinasas Erk1/2 (*mitogen activated protein kinases*, quinasas activadas por mitógenos) y de PI3K/PKB (*phosphatidyl-inositol 3′ kinase*, fosfatidil-inositol 3′ quinasa; *protein kinase B*, proteína quinasa B), que tienen como consecuencia la inhibición de la expresión de c-Myc y de la ciclina D1, esenciales para la progresión del ciclo celular.

FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA PROLACTINA

Dada la amplia distribución de los receptores de prolactina en los mamíferos, esta hormona ejerce múltiples acciones en el organismo (Fig. 70.1). De ellas las mejor estudiadas son las referentes a la reproducción.

Reproducción

La prolactina desempeña un importante papel en el desarrollo morfológico y funcional de la glándula mamaria, así como en la actividad secretora del cuerpo lúteo, por lo que afecta a las funciones reproductoras de los mamíferos.

Glándula mamaria y lactancia

La glándula mamaria se desarrolla en tres grandes etapas, la mamogénesis, o crecimiento y desarrollo de la

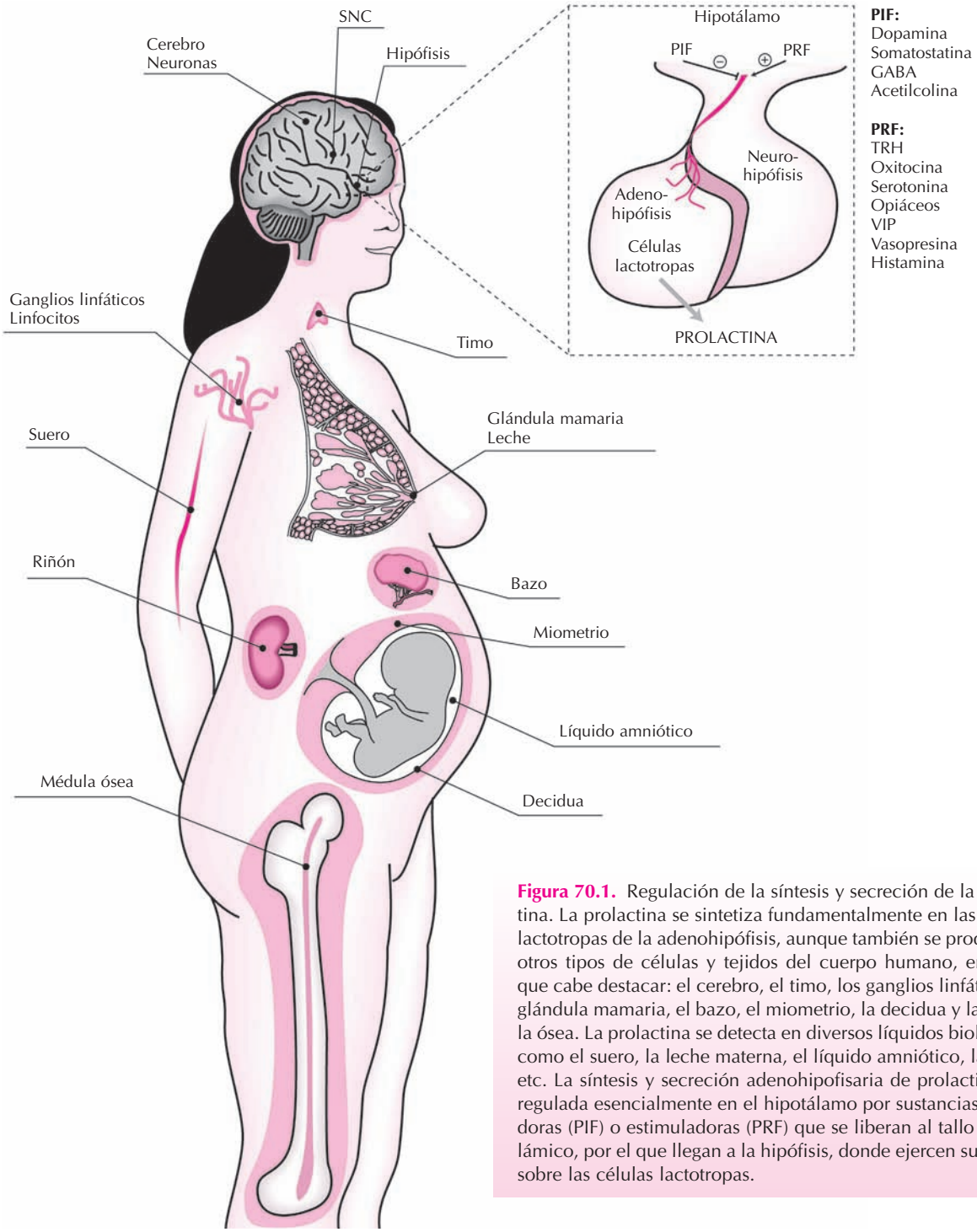


Figura 70.1. Regulación de la síntesis y secreción de la prolactina. La prolactina se sintetiza fundamentalmente en las células lactotropas de la adenohipófisis, aunque también se produce en otros tipos de células y tejidos del cuerpo humano, entre los que cabe destacar: el cerebro, el timo, los ganglios linfáticos, la glándula mamaria, el bazo, el miometrio, la decidua y la médula ósea. La prolactina se detecta en diversos líquidos biológicos, como el suero, la leche materna, el líquido amniótico, la orina, etc. La síntesis y secreción adenohipofisaria de prolactina está regulada esencialmente en el hipotálamo por sustancias inhibidoras (PIF) o estimuladoras (PRF) que se liberan al tallo hipotalámico, por el que llegan a la hipófisis, donde ejercen su acción sobre las células lactotropas.

glándula mamaria, la lactogénesis, o síntesis de la leche, y la galactogénesis, o proceso funcional de la secreción láctea. La mamogénesis comienza con el desarrollo de los rudimentos de las estructuras ductales en el feto durante su maduración en el útero materno; la elongación y arborización de estos conductos primarios ocurrirá en la pubertad, y en los sucesivos ciclos estrales comienza el desarrollo alveolar, que finaliza durante la gestación con la generación de estructuras lobuloalveolares, y por último tras el parto, se produce la lactogénesis y la galactogénesis, adquiriendo el epitelio mamario sus propiedades funcionales de la secreción láctea. Estos procesos organogénicos están modulados hormonalmente. Los estrógenos, los adrenocorticoides y la hormona de crecimiento (GH) son necesarios para el desarrollo puberal de la glándula mamaria, y los estrógenos, la progesterona y las hormonas lac-

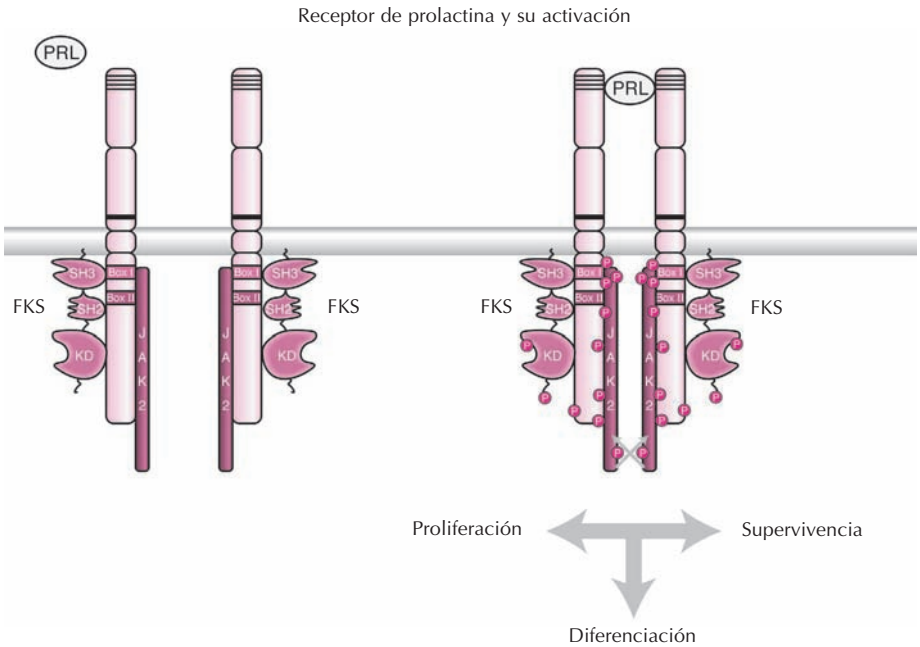


Figura 70.2. Señalización intracelular de la prolactina. La unión de la prolactina a su receptor provoca la dimerización de éste y la consiguiente activación de las tirosinas quinasas Src y Jak2. Esta última fosforila al receptor en alguno de sus residuos de tirosina, favoreciendo la asociación de proteínas que contienen dominios SH2. Por otra parte, las quinasas de la familia Src fosforilan otros sustratos celulares. En conjunto se produce la formación de complejos de señalización intracelular, los cuales, dependiendo del tipo de célula y del contexto fisiológico, dan origen a respuestas proliferativas, de supervivencia o de diferenciación celular.

togenoplacentarias (prolactina y el lactógeno placentario) durante la gestación. Este crecimiento mamario nunca se retrae totalmente después de cada ciclo o del final de la lactancia y, como consecuencia, se produce un aumento del desarrollo ductal y alveolar en cada ciclo. La prolactina es necesaria en la ramificación de los conductos y en el crecimiento y desarrollo lobuloalveolar de la glándula mamaria durante la gestación. En la lactogénesis, la prolactina estimula la captación de aminoácidos, la síntesis de caseína y lactoalbúmina, la captación de glucosa y la síntesis de lactosa, así como de los ácidos grasos de la leche (véase Capítulo 82).

Los experimentos realizados con ratones en los que se ha suprimido el gen de la prolactina o el de su receptor (*prolactin knockout* o *prolactin receptor knockout*, $PRL^{-/-}$ o $PRLR^{-/-}$) nos han permitido ver que se produce una mamogénesis anormal, caracterizada por la ausencia completa de desarrollo lobuloalveolar. Debido a estos defectos durante la mamogénesis, estos animales son incapaces de desarrollar las etapas de lactogénesis y galactogénesis. Podemos por tanto concluir que la prolactina y su receptor son necesarios para el desarrollo morfológico y funcional de la glándula mamaria. La señalización intracelular de la prolactina en estos procesos conlleva la fosforilación de su receptor y la activación de la vía de señalización Jak2/STAT 5, que parecen ser esenciales para la acción mamogénica y lactogénica de la prolactina.

Función reproductora en roedores

En los mamíferos, el cuerpo lúteo funciona como glándula endocrina temporal del ovario, encargada de producir la progesterona esencial para la nidación del óvulo. La formación del cuerpo lúteo se induce en cada ciclo menstrual tras el pico de secreción ovulatoria de la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*). En roedores, la prolactina es esencial para el mantenimiento del cuerpo lúteo durante la gestación. Inicialmente es la prolactina hipofisaria la responsable de mantener esta función; posteriormente, tras la implantación del óvulo, la decidua produce luteotropina, hormona con características biológicas de prolactina que estimula al cuerpo lúteo. En seres humanos y en primates, el endometrio también produce prolactina durante la fase luteínica y la gestación. Una de las funciones más relevantes de la prolactina en el cuerpo lúteo es estimular la expresión de receptores de estrógenos y de LH. Esta última es necesaria para mantener la producción de andrógenos y estradiol mediante la estimulación de la expresión del citocromo P450C17 durante la primera mitad de la gestación. La prolactina promueve la expresión de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β-HSD), enzima encargada de catalizar la conversión de estrona en estradiol. Además, la prolactina inhibe a la enzima 20α-hidroxiesteroide deshidrogenasa (20α-HSD) y, en consecuencia, previene el catabolismo de la progesterona durante la gestación. Al final de la misma, los nive-

les del receptor de prolactina disminuyen drásticamente, lo que incrementa la expresión de 20α-HSD, con la consiguiente caída de los niveles plasmáticos de progesterona, lo que desencadena el parto. Sin embargo, altas concentraciones de prolactina circulante, estados de hiperprolactinemia (como sucede durante la lactación) y ciertas situaciones patológicas, como tumores hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas), inhiben la luteinización de las células de la granulosa, así como la esteroidogénesis, generando una situación de amenorrea o infertilidad, acompañada de galactorrea.

Homeostasis

Además de regular funciones reproductoras, la prolactina controla un conjunto de funciones de autorregulación, que conducen al mantenimiento de la composición y las propiedades del medio interno del organismo. Entre ellas hay que destacar las acciones inmunorreguladoras de la prolactina, que directa o indirectamente está implicada en el desarrollo y la maduración de las células del timo y de los órganos linfoides periféricos. Tanto en ratones como en el ser humano la prolactina aumenta la producción de anticuerpos; su deficiencia se asocia a la inmunodeficiencia humoral. De hecho, la prolactina actúa como un mitógeno tanto en los linfocitos B como en los T, e incrementa la capacidad fagocítica de los macrófagos.

La prolactina regula también la homeostasis controlando el transporte de iones sodio, calcio y cloruro a través de las membranas epiteliales del intestino, la captación de aminoácidos por las células epiteliales de la glándula mamaria, así como de otros iones y agua en el riñón. En las glándulas sudoríparas y en las lagrimales, la prolactina también modula su composición iónica.

Por último cabe señalar que la prolactina, junto con el lactógeno placentario y la hormona de crecimiento, tienen actividad angiogénica.

Conducta maternal

La influencia de la prolactina en la conducta maternal ha sido bien estudiada en animales, si bien debe destacarse que la prolactina *per se* no genera este comportamiento, pero lo favorece. La comparación entre ratones normales y aquellos que son heterocigóticos para el receptor de prolactina ($PRLR^{+/-}$) permite deducir que la creación de la zona de nidación, el reagrupamiento de las crías, su amamantamiento y su protección están asociados a la acción de la prolactina.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

Los estímulos fisiológicos que regulan la secreción de prolactina son múltiples: la succión del pezón durante la lactancia, el estrés, el aumento de los esteroides del ovario, en especial los estrógenos, etc. Estos estímulos son recogidos por el hipotálamo, que elabora factores liberadores de prolactina (*prolactin releasing factors*, PRF) y factores inhibidores (*prolactin-inhibiting factors*, PIF) (inserto de la Figura 70.1). En mamíferos, el hipotálamo ejerce un efecto mayoritariamente inhibidor sobre la síntesis y la secreción de prolactina, que además está influenciada por muchos otros factores liberados por las células lactotropas de la adenohipófisis (regulación autocrina), así como por otras células de la hipófisis (regulación paracrina). El reflejo neuroendocrino de succión del pezón disminuye la dopamina y estimula la lactancia (Fig. 70.3).

La dopamina es el mayor inhibidor de la síntesis y la secreción de prolactina. Las neuronas dopaminérgicas del periventrículo y del núcleo arcuato del hipotálamo son las que a través del tallo hipotálamo-hipofisario secretan dopamina hacia las células lactotropas de la adenohipófisis. La dopamina, tras interaccionar con los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D_2) en la membrana de las células lactotropas, ejerce su función inhibidora. De hecho, se ha demostrado que en ratones con disrupción génica del receptor dopaminérgico D_2 se produce la hiperplasia del lóbulo lactotropo, que termina por generar adenomas y, en consecuencia, hiperprolactinemia. La activación de receptores dopaminérgicos D_2 en la membrana de la célula lactotropa conlleva la de proteínas G inhibidoras ($G_{i\text{-}3}\alpha$) que se encuentran asociadas al receptor D_2. La $G_{i\text{-}3}\alpha$ inhibe a la adenilato ciclasa (AMPc) y concomitantemente excita canales de potasio que, acoplados a proteínas $G_0\alpha$, bloquean canales de calcio sensibles al voltaje. Sin embargo, la cuantificación de los niveles de dopamina en el tallo hipotálamo-hipofisario no son suficientes para atribuir a la dopamina el papel de PIF único. Por ejemplo, la concentración plasmática de dopamina en el tallo hipotálamo-hipofisario es entre cinco y siete veces inferior en las ratas macho que en las hembra, mientras que los niveles plasmáticos de prolactina son relativamente similares. Esto hizo pensar en la existencia de otros PIF, como el ácido gamma aminobutírico (GABA) o la somatostatina. El GABA se produce por descarboxilación del ácido glutámico, y es rápidamente metabolizado por acción de la GABA-transaminasa. Este aminoácido presente en el sistema nervioso central tiene una acción inhibidora directa sobre las células lactotropas de la adenohipófisis. La serotonina es un potente estimulador de la secreción de prolactina, siendo el núcleo paraventricular del hipotálamo el mediador de la acción de este neurotransmisor. Su efecto no está asociado a una inhibición de la secreción de dopamina.

Otros neurotransmisores, como la histamina, la norepinefrina, la epinefrina y la acetilcolina, modulan la secreción de prolactina. La histamina actúa por medio de sus receptores H_1 y H_2. La activación de los receptores tipo H_1 tiene también un efecto estimulador de la secreción de prolactina. Su acción se produce en el sistema nervioso central provocando la inhibición de la actividad dopaminérgica de las neuronas TIDA (*tuberoinfundibular dopaminergic neurons*, neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares). Ade-

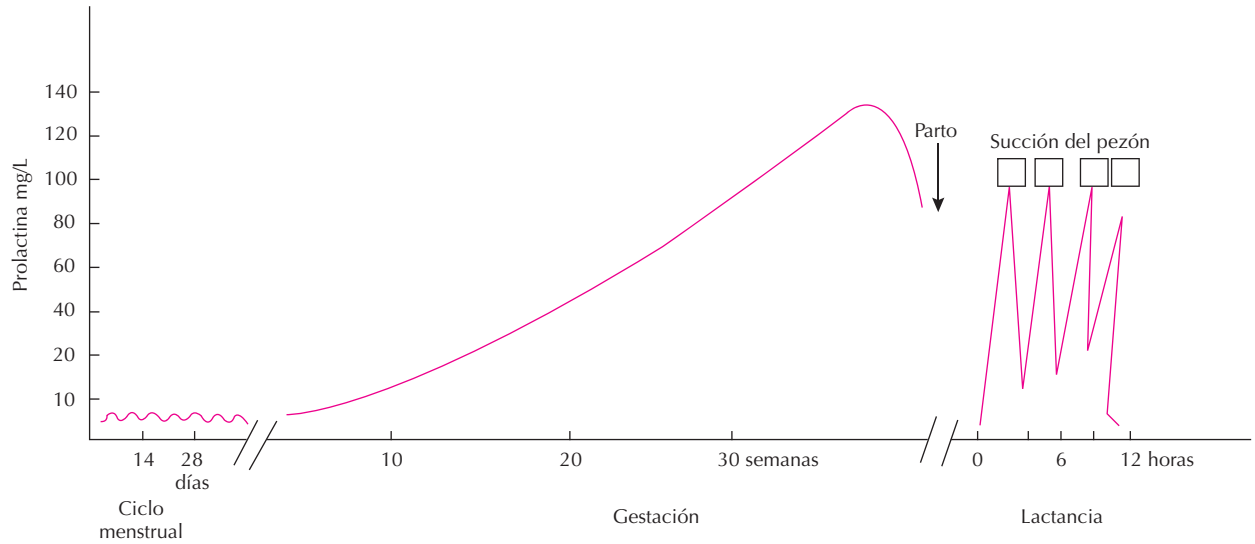


Figura 70.3. Niveles de prolactina durante el ciclo menstrual, el embarazo y la lactancia.

más, la histamina, mediante sus receptores presinápticos, puede modular la liberación de vasopresina, norepinefrina, serotonina y opiáceos endógenos y, de esta manera, regular la secreción de prolactina. Los receptores tipo H_2 inhiben la secreción de prolactina. La acetilcolina actúa sobre los receptores colinérgicos estimulando las neuronas TIDA, favoreciendo así la secreción de dopamina y la consiguiente inhibición de la secreción de prolactina. La acetilcolina inhibe la acción estimuladora de la morfina sobre la secreción de prolactina, ya que interfiere con su efector inhibidor sobre las neuronas TIDA.

En la regulación de la secreción hipofisaria de prolactina también desempeñan un papel importante los neuropéptidos, tanto favoreciéndola como reprimiéndola. La hormona liberadora de tirotropina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH), además de su función específica sobre la TSH hipofisaria, estimula la secreción de prolactina por las células lactotropas de la hipófisis. Los receptores de TRH en las células lactotropas están acoplados a proteínas G que activan a la fosfolipasa C; ésta cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bifosfato, generando inositol trifosfato y diacilglicerol. El inositol trifosfato provoca la liberación de calcio de origen no mitocondrial, mientras que el diacilglicerol activa, por medio del calcio, a la proteína quinasa C, que fosforila a los canales de calcio sensibles al voltaje, favoreciendo su entrada en la célula lactotropa, y de esta manera incrementa la secreción de prolactina. El péptido intestinal vasoactivo, aunque inicialmente descrito por su acción gastrointestinal, se ha detectado tanto en el hipotálamo como en el tallo hipofisario, y ejerce directamente sobre las células lactotropas la estimulación de la secreción de prolactina. La oxitocina se sintetiza en los núcleos paraventricular y supraóptico, y es transportada por vía axonal al lóbulo neurohipofisario. Los vasos portales que conectan la neurohipófisis con la adenohipófisis permiten su llegada a las células lactotropas, donde promueve la liberación de prolactina. La vasopresina, al igual que la oxitocina, es secretada por los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo y, de forma similar a ésta, se libera en la adenohipófisis, donde favorece la secreción de prolactina. Los péptidos opiáceos endógenos encefalinas, dinorfinas y endorfinas, están codificados por tres genes diferentes y actúan por interacción con tres tipos de receptores (μ, δ y κ). En el hipotálamo, mediante sus receptores μ y κ, suprimen la actividad de las neuronas TIDA dopaminérgicas y provocan un incremento de la secreción hipofisaria de prolactina.

PATRONES DE SECRECIÓN HIPOFISARIA DE PROLACTINA

Los niveles de prolactina circulante varían a lo largo del ciclo vital. En la infancia son elevados, y disminuyen paulatinamente hasta que alcanzan los valores del individuo adulto. Durante la vejez, se produce un nuevo incremento, que está relacionado con el debilitamiento del control inhibidor hipotalámico que se produce durante esta etapa de la vida. En el varón joven sano, los niveles plasmáticos de prolactina oscilan alrededor de 5 μg/L, mientras que en la mujer varían entre 5 y 15 μg/L.

Ritmo circadiano de secreción de prolactina

Las concentraciones plasmáticas de prolactina varían a lo largo del día. Son mayores durante el período de sueño que durante el de vigilia, lo que indica que el ritmo de secreción de prolactina en seres humanos es circadiano. La alta tasa de secreción durante el sueño está asociada a los períodos de movimiento rápido de ojos (*rapid eye move-*

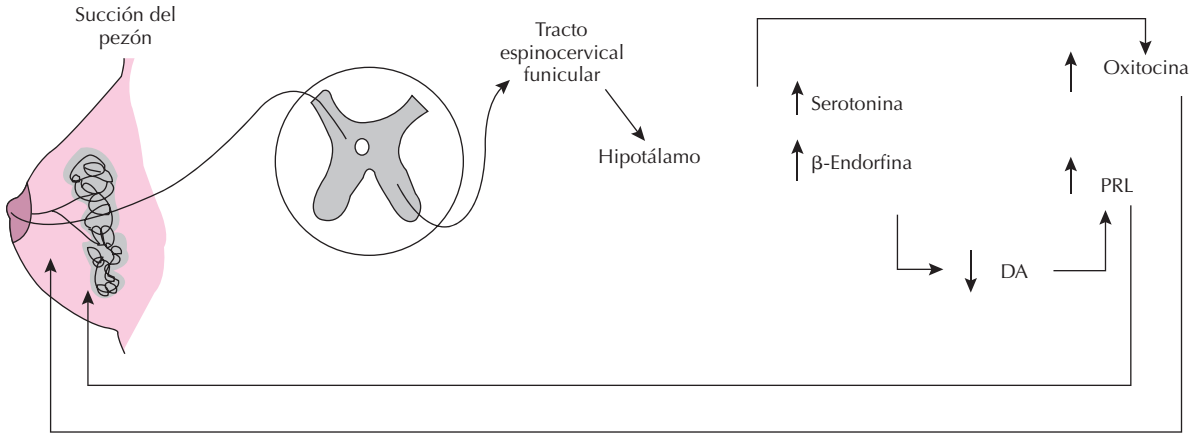


Figura 70.4. Desencademamiento de la secreción láctea por el reflejo de succión.

ment sleep, REMS). Estas variaciones están moduladas por la función hipotalámica y en este sentido existen pruebas de que el VIP puede estar implicado en su liberación durante los períodos REMS. La oxitocina hipotalámica, que también es un estimulador de la liberación hipofisaria de prolactina, desempeña un papel importante en la regulación de su ritmo de secreción. Por otra parte, el tono dopaminérgico del hipotálamo ejerce un efecto inhibidor sobre la secreción de prolactina. De hecho, se ha observado que la actividad dopaminérgica de las neuronas TIDA disminuye con anterioridad a la elevación de los niveles plasmáticos de prolactina, lo que indica que la liberación de dopamina hipotalámica en el vaso portal que llega a la hipófisis presenta ritmos circadianos asociados a los períodos de disminución de las tasas secretoras de prolactina.

Patrón de secreción de prolactina asociado a los ciclos de reproducción

Los niveles de prolactina se mantienen sin variaciones significativas durante el ciclo menstrual, tanto en la fase luteínica como en la folicular. Durante la gestación su concentración se incrementa paulatinamente hasta el parto, momento en el que se produce una drástica disminución (Fig. 70.3). La succión del pezón durante la lactancia es el estímulo secretor de prolactina mejor conocido, y se superpone sobre el control de su secreción endógena circadiana. La estimulación del pezón provoca una respuesta somática que se transmite a través de la médula espinal y llega al hipotálamo, donde se produce un incremento de serotonina y de β-endorfina, lo que provoca una disminución de dopamina y un aumento de la secreción de prolactina. El estímulo mamario también produce un incremento de la liberación de oxitocina, que por el torrente sanguíneo llega a la mama, donde induce la contracción de las células mioepiteliales, con la consiguiente reducción de la luz de los conductos galactóforos y la eyección de la leche (Fig. 70.4).

El aumento de la secreción de prolactina hipofisaria durante la lactancia provoca la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropinas (LH y FSH), con lo que se interrumpe el ciclo reproductor (ciclo menstrual). Esta fase de infertilidad o amenorrea transitoria termina con la bajada de la leche.

La secreción láctea independiente del proceso de amamantamiento se denomina galactorrea, y está asociada a procesos de hiperprolactinemia, frecuentemente como consecuencia de tumores hipofisarios productores de prolactina (hiperprolactinomas). Estas altas tasas de prolactina circulante son causa de infertilidad tanto en mujeres como en hombres, aunque en los varones la galactorrea es muy infrecuente.

BIBLIOGRAFÍA

Acosta JJ, Muñoz RM, González L *et al*. Src mediates Prolactin-dependent Proliferation of T47D and MCF7 Cells via activation of Focal Adhesión Kinase/Erk1/2 and Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathways. *Mol Endocrinol* 2003; 17:2268-2282.

Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary Prolactin: Distribution, Regulation, Functions, and Clinical aspects. *Endocr Rev* 1996; 17:639-669.

Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) ans its receptor: Actions, Signals Transduction Pathways and Phenotypes observed in PRL Receptor Knockout Mice. *Endocr Rev* 1998; 19:225-268.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev* 2000; 80:1523-1631.

Fresno Vara JA, Domínguez-Cáceres MA, Silva A, Martín-Pérez J: Src Family Kinases are required for Prolactin induction of Cell Proliferation. *Mol Biol Cell* 2001; 2171-2183.

Capítulo 71

La glándula pineal

Rafael Alonso, Pedro Abreu y Armando Morera

- Introducción
- Anatomía funcional
- Biosíntesis, secreción y metabolismo de las hormonas pineales
- Regulación neural de la actividad pineal
- Factores endógenos y ambientales que modulan la secreción de melatonina
- Funciones de la glándula pineal
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La glándula pineal de los mamíferos es un órgano de secreción interna en el que una señal neural procedente del sistema nervioso simpático regula la producción y liberación rítmica de una hormona, la melatonina. En todas las especies estudiadas, la glándula pineal presenta una propiedad característica: la capacidad de transformar oscilaciones en la duración e intensidad de la luz ambiental en cambios en la tasa de síntesis y secreción de melatonina. Como consecuencia de ello, la actividad de la glándula presenta un ritmo circadiano, es decir, con un período de veinticuatro horas, y que se traduce, en términos sistémicos, en la secreción nocturna de melatonina en forma de señal cronológica circulante. Esta señal química proporciona al organismo una información ambiental que participa en la sincronización de diversas funciones corporales.

ANATOMÍA FUNCIONAL

Situación, relaciones y estructura

En la especie humana, la glándula pineal es un órgano impar con forma de cono ligeramente aplastado; está situada en la región de la comisura posterior y ocupa una depresión entre los tubérculos cuadrigéminos del mesencéfalo. Embriológicamente se origina como una evaginación del epéndimo que forma el techo del tercer ventrículo, al que permanece unida a través del tallo pineal. En el adulto pesa unos 150 mg, y tiene una longitud y anchura de unos 8 y 5 mm respectivamente. La mayor parte de la glándula está envuelta por la piamadre, desde la que penetran vasos sanguíneos, fibras nerviosas amielínicas y tractos de tejido conectivo que dividen el parénquima en lóbulos. Con el envejecimiento, los tractos conectivos se hacen más prominentes, y aparecen depósitos de calcio. En el seno de la malla conectiva se encuentran células gliales y un tipo celular especial denominado pinealocito, el cual constituye el elemento con actividad secretora.

Citología comparada

Filogenéticamente, los pinealocitos proceden de las células fotorreceptoras presentes en la glándula pineal de peces y anfibios. En estas especies, las células pineales son exclusivamente sensoriales, y la producción circadiana de melatonina está controlada por la actividad de un marcapasos intracelular, sincronizándose con el ciclo nictameral por la acción directa de la luz sobre su polo receptor (Fig. 71.1*A*). Durante el curso de la evolución la célula pineal fue perdiendo progresivamente sus características sensoriales y desarrollando una función neuroendocrina. De esta manera se convirtió en un fotorreceptor modificado y rudimentario en las aves, en las que la actividad rítmica está generada por un marcapasos endógeno situado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ), persistiendo además la acción directa de la luz sobre el pinealocito (Fig. 71.1*B*). En los mamíferos la célula pineal ha perdido completamente su carácter sensorial, mostrándose ya como una célula neuroendocrina típica. En estas especies el marcapasos principal reside en el NSQ, el cual está sincronizado con el ciclo luz-oscuridad a través de la retina y transmite esta información a la glándula pineal por medio de la inervación simpática (Fig. 71.1*C*). Desde el punto de vista estructural, los fotorreceptores pineales de los vertebrados inferiores recuerdan claramente a los conos de la retina. Por el contrario, los pinealocitos de los mamíferos presentan una estructura característica de su función secretora, aunque conservan algún vestigio fotorreceptor.

Inervación y vascularización

La actividad secretora de la glándula pineal de los mamíferos y su adaptación a un patrón circadiano requieren la integridad de su inervación. Observaciones clínicas han mostrado que las lesiones degenerativas en el tronco del encéfalo, los tumores hipotalámicos o las lesiones espinales a nivel cervical ocasionan una reducción marcada en los niveles nocturnos de melatonina en sangre y orina. Las conexiones neurales entre la retina y la glándula pineal son similares en todos los mamíferos, incluida la especie humana (Fig. 71.2). La señal neural procesada en la retina es enviada al hipotálamo a través de los axones de las células ganglionares, constituyendo el tracto retinohipotalámico. En el quiasma estas fibras se separan del tracto óptico principal para dirigirse al NSQ, de donde parte una vía multisináptica que hace escalas en el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) y la columna intermediolateral (CIL) de la médula espinal torácica. Desde allí los axones preganglionares procedentes de las neuronas simpáticas espinales abandonan la médula por la raíz ventral y establecen conexiones con las neuronas del ganglio cervical superior (GCS). Finalmente, fibras posganglionares se introducen en el parénquima pineal y alcanzan los pinealocitos en una relación anatómica que recuerda a una estructura sináptica.

En los mamíferos el principal neurotransmisor utilizado por las fibras posganglionares simpáticas es la noradrenalina, aunque diversos neuropéptidos podrían actuar como cotransmisores en alguna especie. Además, se ha observado la presencia de fibras parasimpáticas colinérgicas, probablemente relacionadas con la regulación de la actividad secretora. En roedores se han descrito conexiones neurales entre diversas regiones del sistema nervioso central (SNC) y la glándula pineal, lo que incluye la comisura posterior, la región pretectal o la habénula. En estas especies varios núcleos hipotalámicos que reciben conexiones de la retina o del NSQ, como el área preóptica, el hipotálamo anterior y lateral o el área subventricular, envíi-

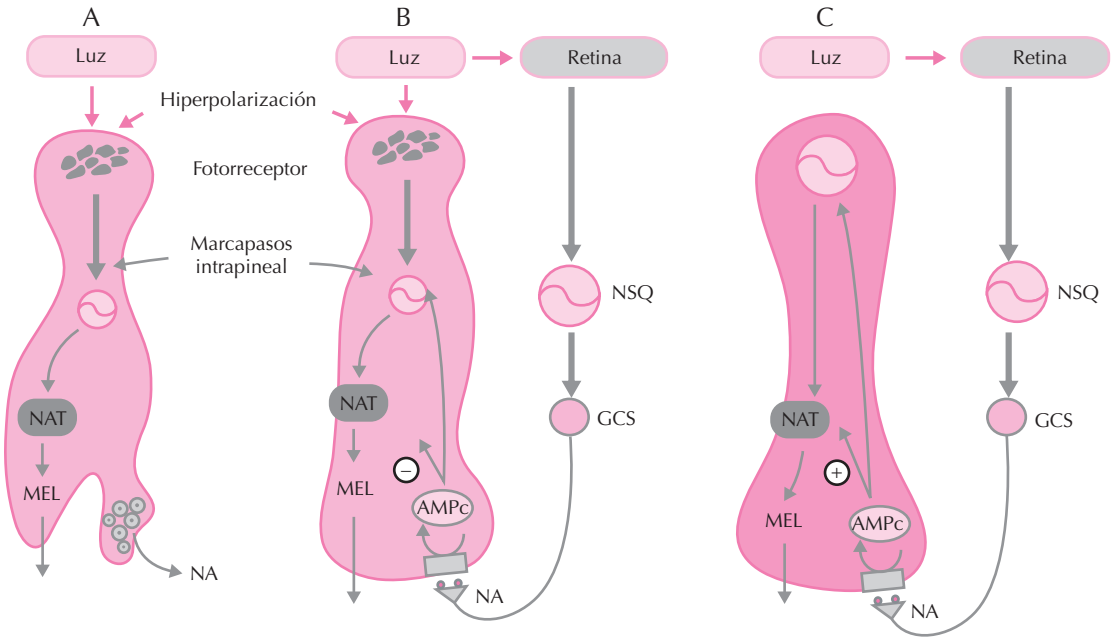


Figura 71.1. Regulación fotoperiódica de la actividad de células pineales en diferentes especies. (A): En peces, anfibios y algunos reptiles la luz actúa directamente sobre fotorreceptores pineales, induciendo hiperpolarización e inhibición del marcapasos intrapineal. Durante la noche, al desaparecer la señal inhibidora, aumenta la actividad del enzima N-acetiltransferasa (NAT) y, consecuentemente, la síntesis y secreción de melatonina. (B): En las aves la luz inhibe la actividad NAT directamente al actuar sobre el marcapasos intrapineal, e indirectamente al actuar a través de la retina sobre el núcleo supraquiasmático (NSQ). Esta vía induce la liberación de noradrenalina (NA) y la producción de AMPc en la célula pineal, lo que causa inhibición de la actividad NAT. Durante la noche, la desaparición de las influencias inhibidoras permite el incremento de la actividad NAT y la producción de melatonina. (C): En los mamíferos, la glándula pineal ya no es directamente sensible a la luz, y la información fotoperiódica se transmite exclusivamente a través de la retina, el NSQ y las terminaciones noradrenérgicas simpáticas. La NA liberada durante la noche estimula la producción de AMPc, incrementando la actividad NAT y estimulando la producción nocturna de melatonina, además de actuar a nivel del núcleo celular y regular cíclicamente la expresión de ciertos genes. (Nótese que el AMPc intracelular ejerce efectos diferentes según la especie, inhibiendo la actividad NAT en las aves y estimulándola en los mamíferos.)

an proyecciones directas a la glándula pineal cuyo significado funcional se desconoce. Los neurotransmisores potencialmente implicados en estas aferencias centrales incluyen la acetilcolina, la serotonina y la dopamina, o péptidos como la arginina-vasopresina (AVP) y la vasotocina (AVT), la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), el neuropéptido Y (NPY), la somatostatina y la hormona liberadora de tirotropina (TRH).

El flujo sanguíneo pineal es muy elevado (4 mL/min/g) y está suministrado por una amplia red capilar a partir de arteriolas procedentes de las arterias coroideas posteriores. En la rata y en el ser humano, la glándula pineal parece encontrarse claramente fuera de la barrera hematoencefálica, pero esta situación es diferente en otras especies. El drenaje venoso es canalizado hacia la vena cerebral magna o las venas cerebrales internas. En la mayoría de las especies los productos pineales son secretados directamente a la circulación periférica, pero en algún caso es posible que exista una secreción directa al líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de células ependimales o incluso de pinealocitos en contacto directo con el LCR.

BIOSÍNTESIS, SECRECIÓN Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS PINEALES

Si bien en la glándula pineal de diversas especies se han detectado sustancias de naturaleza química muy variada, las únicas cuya producción y secreción por parte de las células pineales han sido concluyentemente demostradas son indoleaminas sintetizadas a partir del triptófano circulante, de las cuales la N-acetil-5-metoxitriptamina (melatonina) constituye el compuesto más aceptado como hormona (Fig. 71.3).

La síntesis de melatonina comienza con la captación del triptófano a través de un mecanismo de transporte activo que está bajo control adrenérgico. Una vez en el pinealocito, el triptófano es hidroxilado en posición 5 por acción de la triptófano hidroxilasa (TPH) para formar 5-hidroxitriptófano, el cual es convertido en 5-hidroxitriptamina (serotonina) por la L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADA). La concentración de serotonina en la glándula pineal es muy elevada, excediendo a la de cualquier otro

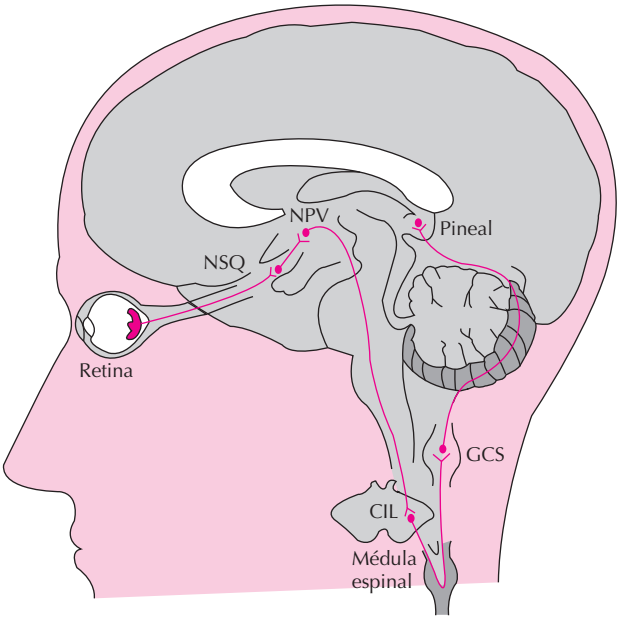


Figura 71.2. Las conexiones neurales entre la retina y la glándula pineal son similares en todos los mamíferos, incluida la especie humana. La información procedente de la retina hace escala en los núcleos supraquiasmático (NSQ) y paraventricular (NPV) del hipotálamo y en la columna intermediolateral (CIL) de la médula espinal torácica, antes de alcanzar las neuronas posganglionares del ganglio cervical superior (GCS), de donde parten las fibras simpáticas noradrenérgicas que inervan el órgano pineal.

órgano corporal, y presenta variaciones circadianas en todas las especies (niveles elevados durante las horas de luz y reducidos durante las horas de oscuridad). Parte de la serotonina pineal es convertida en 5-hidroxindol acetaldehído por acción de la monoaminoxidasa (MAO), un producto inestable que es a su vez oxidado a ácido 5-hidroxindol acético por la aldehído deshidrogenasa (ADH) o reducido a 5-hidroxitriptofol por la aldehído reductasa (AR). Estos dos compuestos son convertidos en ácido 5-metoxindol acético y 5-metoxitriptofol, respectivamente, por acción de la hidroxindol-O-metiltransferasa (HIOMT). El 5-metoxitriptofol también es secretado a la circulación de acuerdo con un patrón circadiano, y ejerce ciertas acciones endocrinas en alguna especie. La serotonina también puede ser convertida por acción de la HIOMT en 5-metoxitriptamina, un compuesto potencialmente hormonal, pero cuya secreción circadiana no ha sido demostrada. En cualquier caso, la vía más importante en el metabolismo pineal de la serotonina implica su transformación en N-acetilserotonina por acción de la N-acetiltransferasa (NAT), enzima que constituye el paso limitante en la síntesis de melatonina y presenta un marcado ritmo circadiano en todas las especies estudiadas, con niveles máximos durante las horas de oscuridad. Finalmente, la N-acetilserotonina es convertida en melatonina por acción de la HIOMT.

Debido a su alto grado de solubilidad en lípidos, una gran cantidad de melatonina es liberada a la circulación a medida que se sintetiza, probablemente por un mecanismo de difusión, aunque existen pruebas de secreción pulsátil en alguna especie. La melatonina es transportada en el plasma en parte unida a la albúmina (70%) y en parte en forma libre (30%). La mayor parte de la melatonina circulante es inactivada mediante conversión hepática en 6-hidroximelatonina y es excretada en la orina en forma de sulfatos (75%) o glucurónidos (5%), cuya determinación constituye un método no invasivo para monitorizar la función pineal en el ser humano. Otra fracción es transformada en el cerebro en compuestos derivados de la quinurenamina (15%), probablemente relacionados con alguna acción central de la melatonina, mientras que una pequeña fracción es excretada en forma libre (0.5%).

REGULACIÓN NEURAL DE LA ACTIVIDAD PINEAL

Como resultado de la activación nocturna de la enzima NAT en respuesta a un incremento en la actividad de los terminales simpáticos posganglionares, la síntesis y secreción de melatonina por la glándula pineal presentan un patrón circadiano. Las modificaciones en la intensidad y la duración de la iluminación ambiental son detectadas por los fotorreceptores de la retina y transmitidas al NSQ del hipotálamo, el cual está considerado como el principal marcapasos endógeno o "reloj biológico" en los mamíferos, adaptando su actividad oscilatoria intrínseca a un ritmo de veinticuatro horas por medio del ciclo luz-oscuridad. Desde el NSQ la información fotoperiódica es transmitida a la glándula pineal a través de la vía neural descrita, e induce variaciones en la tasa de liberación de noradrenalina a partir de los terminales simpáticos pineales.

La noradrenalina liberada activa adrenoceptores β y α_1 en la membrana del pinealocito, e inicia una serie de fenómenos que conducirán a estimular la síntesis de melatonina (Fig. 71.4). La activación del receptor β incrementa la actividad de la adenilatociclasa a través de una proteína G_s, e induce un rápido aumento en los niveles intracelulares de AMP cíclico (AMPc). La activación concurrente del receptor α_1 potencia la acumulación de AMPc mediante un mecanismo que implica activación de la fosfolipasa C (FLC), hidrólisis del fosfatidil inositol, elevación de la concentración de Ca^{++} intracelular y translocación o activación de una proteína quinasa dependiente de calcio (PCC), con lo que se induce la fosforilación de algún componente del sistema y se potencia la activación beta-adrenérgica. El AMPc, a su vez, causa la activación de una proteína quinasa dependiente de este mensajero (PCA), la cual induce la fosforilación de proteínas nucleares capaces de unirse y activar fragmentos del ADN sensibles al AMPc (*cAMP responding element*, CRE), promoviendo así la transcripción del ARNm de la NAT. Como en otros tejidos neuroendocrinos, la activación noradrenérgica de esta misma cascada parece inducir un factor nuclear capaz de reprimir tanto su

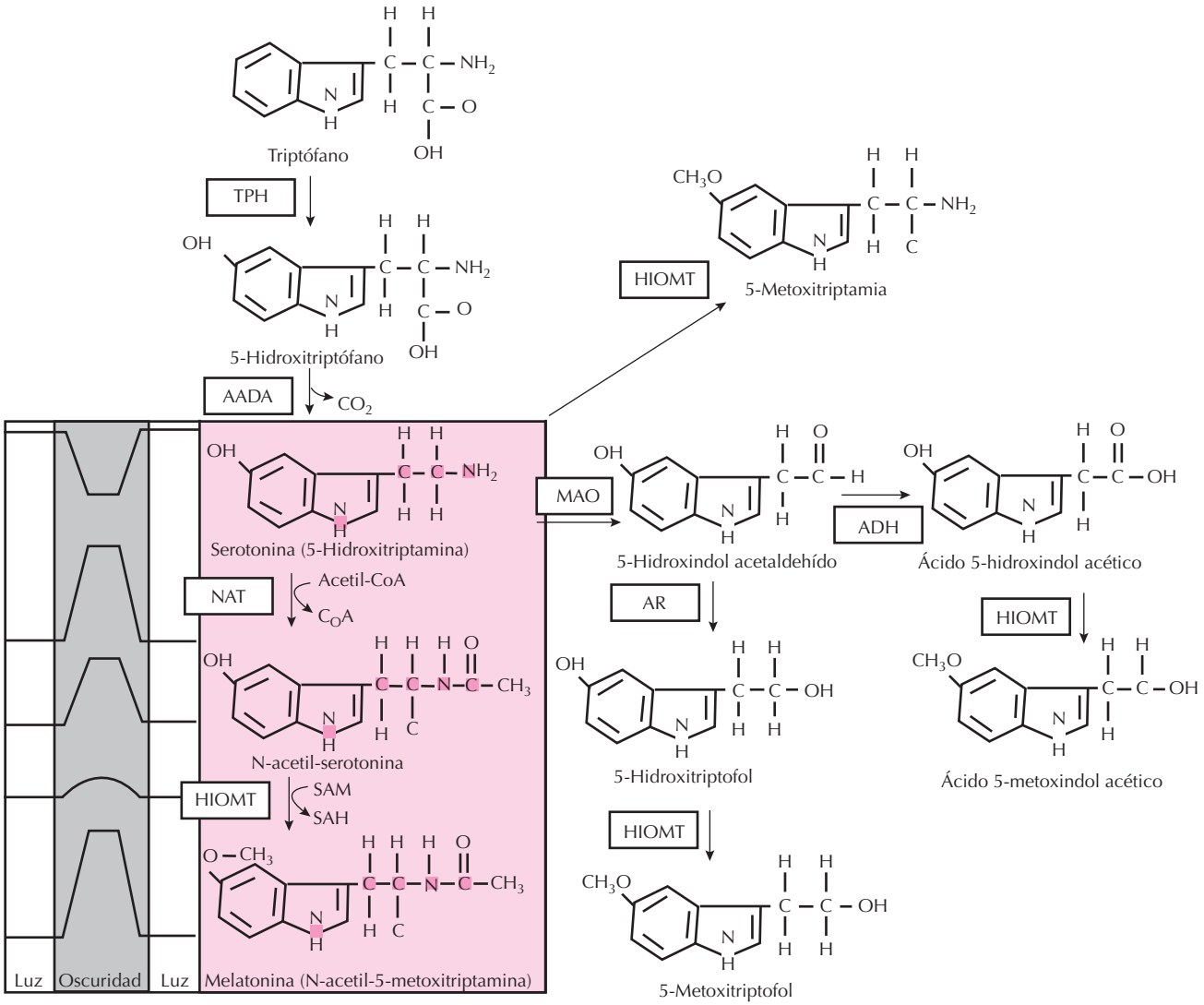


Figura 71.3. Metabolismo indólico en la glándula pineal de los mamíferos. La porción coloreada a la izquierda representa los principales pasos enzimáticos en la síntesis de melatonina, mostrando las variaciones circadianas relativas en la concentración de cada compuesto y en la actividad de los enzimas correspondientes. AADA, aminoácido aromático descarboxilasa. ADH, aldehído deshidrogenasa. AR, aldehído reductasa. CoA, co-enzima A. HIOMT, hidroxindol-O-metil-transferasa. MAO, monoamino oxidasa. NAT, N-acetiltransferasa. SAM, S-adenosil metionina. SAH, S-adenosil homocisteína. TPH, triptófano hidroxilasa.

propia expresión como la transcripción génica dependiente de AMPc (*inducible cAMP early repressor*, ICER), por lo que su variación circadiana parece ser la responsable de la reducción en la actividad de la NAT y en la producción de melatonina al final de la noche.

FACTORES ENDÓGENOS Y AMBIENTALES QUE MODULAN LA SECRECIÓN DE MELATONINA

Fotoperíodo

En líneas generales, el sistema presenta una señal de salida consistente en elevados niveles circulantes de melatonina durante la noche, lo que transmite información humoral referente al estado del reloj endógeno en términos de fase y amplitud. Aunque existen ligeras diferencias en el patrón de secreción nocturna entre las distintas especies, generalmente tanto la amplitud como la duración del pico nocturno de melatonina están relacionadas de manera directa con la duración de la noche. En los roedores este ritmo desaparece si se somete a los animales a iluminación continua, gangliectomía cervical superior o destrucción del NSQ, y se hace independiente del control fotoperiódico si se les somete a enucleación ocular bilateral o se les mantiene en oscuridad. En la especie humana existen marcadas diferencias entre individuos de la misma edad y sexo en la amplitud, fase y cantidad total de melatonina secretada (Tabla 71.1), pero una gran constancia en el patrón de

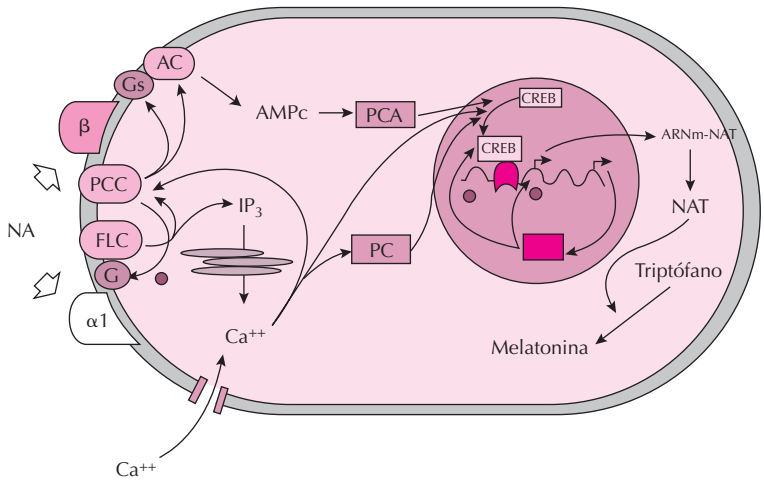


Figura 71.4. Mecanismos de transducción implicados en la síntesis de melatonina en el pinealocito (algunos pasos están simplificados con el fin de conseguir mayor claridad en la figura). AC, adenilato ciclasa. α_1 y β, adrenoceptores. CRE, elemento sensible al AMPc (*cAMP responding element*). CREB, proteína de unión al elemento sensible al AMPc (*cAMP responding element binding protein*). FLC, fosfolipasa C. G_s y G, proteínas G. ICIER, represor temprano inducible por AMPc (*inducible cAMP early repressor*). IP_3, inositol 1,4,5-trifosfato. NA, noradrenalina. NAT, N-acetiltransferasa. PCA, proteína quinasa dependiente de AMPc. PCC, proteína quinasa dependiente de Ca^{++}. PC, proteína quinasa.

cada individuo. En sujetos ciegos, que carecen por tanto del efecto sincronizador de la luz, el ritmo de melatonina presenta un período algo mayor de 24 horas. En individuos con normalidad visual el ritmo de melatonina puede ser readaptado a un nuevo ciclo luz-oscuridad si se invierte la fase de iluminación, aunque se necesitan varios días para que la máxima secreción de melatonina se asocie de nuevo con las horas de oscuridad. Ello explica parte de las alteraciones neuroendocrinas que se observan en algunos sujetos al trasladarse de región horaria en vuelos transoceánicos, y que se caracterizan por una sensación de malestar general acompañada de trastornos del sueño y el estado de ánimo, disminución del rendimiento y trastornos gastrointestinales (síndrome de *jet lag*).

Estación

En roedores y rumiantes el aumento en la duración de la noche debido a la estación va acompañado de un alargamiento en la fase de secreción de melatonina (Fig. 71.5), lo que en estas especies constituye parte de un mecanismo regulador de la reproducción. En la especie humana los estudios son insuficientes, pero también se ha descrito un ritmo circanual en los niveles plasmáticos de melatonina, con valores más elevados durante los meses de otoño e invierno y más reducidos durante primavera y verano.

Tabla 71.1. Concentraciones de melatonina en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo en varones adultos

	Día	Noche
Sangre (pg/mL)	12-135 (44)	45-200 (115)
Orina (ng/12 h)	3-36 (18)	12-120 (75)
LCR (pg/mL)	1-60 (39)	———

Valores medios entre paréntesis.

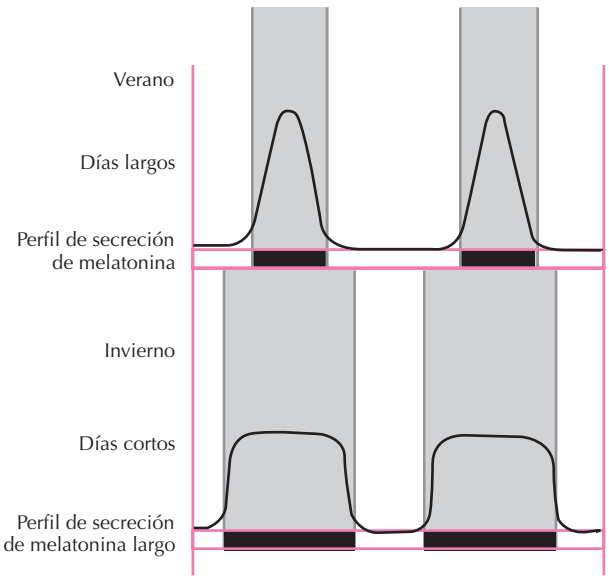


Figura 71.5. Representación esquemática del perfil de secreción de melatonina durante días largos (verano) o cortos (invierno). Las columnas coloreadas representan la duración de la noche.

Edad y desarrollo

La secreción nocturna de melatonina presenta cambios marcados a lo largo de la vida, tanto en la especie humana como en los animales experimentales estudiados. En el ser humano el ritmo circadiano de melatonina aparece hacia los dos meses, y sus niveles plasmáticos nocturnos aumentan rápidamente hasta alcanzar un pico hacia los 3-5 años, probablemente como resultado de la maduración de los mecanismos neurales que controlan la actividad pineal. Posteriormente, la concentración plasmática de melatonina durante la noche disminuye para alcanzar valores mínimos en torno a la pubertad, estabilizarse a lo largo de la edad adulta (30-50 años) y disminuir marcadamente hasta la casi desaparición del ritmo día-noche durante la vejez. Aunque las causas precisas de estas variaciones no han sido establecidas aún, se ha especulado sobre la posibilidad de que las dos fases de descenso en los niveles nocturnos de melatonina estén relacionadas con la pubertad y el envejecimiento, respectivamente.

Secreciones endógenas y otros factores

Aunque su papel parece ser modulador y secundario al fuerte control ejercido por el fotoperíodo, diferentes secreciones endocrinas, especialmente las procedentes del sistema reproductor, afectan a la síntesis y secreción de melatonina en los mamíferos. En la especie humana se ha sugerido que la reducción en los niveles nocturnos de melatonina antes de la aparición de la pubertad constituye un elemento permisivo de la misma, al disminuir una hipotética acción inhibidora sobre varios niveles del eje reproductor. Sin embargo, la reducción en la secreción nocturna de melatonina podría ser el resultado, y no la causa, de la elevación en los niveles circulantes de gonadotrofinas y hormonas gonadales, o tratarse simplemente de una coincidencia cronológica sin relación causal alguna. Por otra parte, tanto en mujeres como en roedores hembra se ha observado una reducción en la síntesis y secreción de melatonina nocturna antes de la ovulación, como consecuencia de la elevación en los niveles plasmáticos de las hormonas ováricas. En este sentido, el estradiol inhibe la respuesta a la estimulación adrenérgica en pinealocitos aislados de ratas ovariectomizadas mediante una modulación del número o estado funcional de los β-adrenoceptores. Teniendo en cuenta que también se han descrito efectos antiovulatorios de la melatonina en animales experimentales, la reducción en sus niveles circulantes podría desempeñar un papel permisivo con respecto a los mecanismos centrales y periféricos responsables de la ovulación. En lo que se refiere a otras secreciones hormonales, se han descrito interacciones recíprocas entre la glándula pineal y la adenohipófisis, el tiroides, el páncreas endocrino y la médula adrenal. Además, en roedores se han descrito efectos de diferentes estímulos aversivos sobre la secreción de melatonina, lo que sugiere que esta hormona podría participar en las reacciones de estrés. En la especie humana, sin embargo, estas relaciones no han sido confirmadas, con la excepción de un aumento en los niveles plasmáticos de melatonina en mujeres tras la realización de ejercicio físico intenso.

FUNCIONES DE LA GLÁNDULA PINEAL

Receptores de melatonina y mecanismo de acción

Mediante el uso de agonistas marcados (^{125}I-Mel) se han identificado sitios de unión para la melatonina en la membrana plasmática de diversas células, cuya localización coincide con las posibles dianas sobre las que la melatonina ejercería algunas de sus funciones fisiológicas. Farmacológicamente se han caracterizado dos tipos de lugares de unión: a) de alta afinidad (K_D = 20-200 pM), de los cuales se han identificado y clonado los subtipos MT_1, MT_2 (previamente ML_{1A} y ML_{1B}, respectivamente) y ML_{1C}, que son considerados como verdaderos receptores; y b) de baja afinidad (K_D = 1-10 nM), agrupados como MT_3. Los receptores MT_1 y MT_2 son receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G, y su activación inhibe el sistema adenilatociclasa en algunos tejidos, reduciendo la producción de AMPc, la activación de la PCA y la fosforilación de CREB. En otros, sin embargo, la activación de estos receptores induce un incremento en varias señales intracelulares interrelacionadas, como GMPc, fosfolipasa C, producción de diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP_3), Ca^{2+} o proteína quinasa C (PCC).

Aunque la distribución de estos receptores es muy variada en las diferentes especies, generalmente se expresan en diversas estructuras neurales y neuroendocrinas, además de algunos órganos periféricos. El receptor MT_1 es abundante en el NSQ, el hipotálamo mediobasal, y la *porción tuberal* de la adenohipófisis. Además está presente en otras regiones del SNC, vasculatura de ciertos órganos, y células del sistema inmunitario. El receptor MT_2 se expresa abundantemente en la retina y en otras estructuras cerebrales. Las acciones de la melatonina a través de estos receptores son de carácter modulador, y están relacionadas con la transmisión de una información temporal y la regulación de diversos ritmos endógenos de tipo circadiano y estacional, incluyendo el ciclo sueño-vigilia y la reproducción. En estudios *in vitro* se ha encontrado que la melatonina podría regular la actividad neuronal en ciertas regiones neurales mediante una estimulación ó una inhibición del receptor $GABA_A$, mediadas por el receptor MT_1 o MT_2, respectivamente. Además de los receptores de membrana, debido a su carácter lipofílico la melatonina puede difundir a través de las membranas celulares y alcanzar el núcleo celular, donde podría unirse a receptores *huérfanos*, o incluso ejercer efectos antioxidantes en diferentes compartimentos subcelulares al actuar como secuestrador de radicales libres.

Acciones cronobióticas

En peces, anfibios y reptiles, la glándula pineal actúa como un transductor foto y termo-neuroendocrino, partici-

pando en la sincronización de los ritmos endógenos con las oscilaciones ambientales. En los vertebrados superiores el principal marcapasos endógeno está situado en el NSQ del hipotálamo, mientras que en reptiles y aves existen otros, incluida la propia glándula pineal. En el primer caso, la señal de entrada está constituida por las oscilaciones del fotoperíodo actuando a través del sistema neural descrito, mientras que la señal de salida la constituye la vía noradrenérgica que controla la secreción de melatonina. A su vez, en roedores la melatonina circulante es capaz de modular la actividad de las neuronas del NSQ y adaptar su oscilación intrínseca a un período de 24 horas. En primates y seres humanos los conocimientos son aún escasos, pero la administración de melatonina exógena tiene efectos hipnóticos y cronobióticos, siendo capaz de sincronizar el ciclo sueño-vigilia en sujetos ciegos o en ancianos con trastornos del sueño, así como prevenir o aminorar los trastornos del ritmo originados por los vuelos transoceánicos (*jet lag*), el trabajo rotatorio o algunos trastornos afectivos. Por otra parte, se ha sugerido que la melatonina circulante entre la madre y el feto, así como la contenida en la lecha materna, podrían servir como una señal humoral capaz de sincronizar el marcapasos endógeno antes de que se desarrollen los mecanismos cronobióticos individuales (véase Capítulo 88).

Reproducción estacional

En diversas especies la administración de melatonina, tanto *in vivo* como *in vitro,* es capaz de modular la actividad del eje gonadal a diferentes niveles, incluyendo la liberación hipotalámica de LHRH, la respuesta de los gonadotropos hipofisarios, la secreción de gonadotrofinas y prolactina, la síntesis de esteroides gonadales o la respuesta de los órganos diana periféricos. Aunque los efectos más frecuentemente observados son de carácter inhibitorio, en realidad dependen en gran medida de la especie y la pauta temporal de administración. Ello ha dificultado la adscripción clara de las funciones pineales a un aspecto funcional preciso relacionado con la reproducción, con la excepción de las especies en que ésta presenta características estacionales.

Muchos mamíferos han desarrollado mecanismos biológicos generadores de ciclos anuales de fertilidad e infertilidad. Esta pauta reproductiva garantiza que el nacimiento de los individuos se produzca en aquella época del año en que la disponibilidad de alimento y las condiciones ambientales son óptimas para la supervivencia. Los mamíferos estacionales se han clasificado en reproductores de "días largos" (como el hámster o el hurón) y reproductores de "días cortos" (como el ciervo o la oveja), dependiendo de que sus gónadas sean activadas por aumentos o disminuciones en la duración del fotoperíodo. En estas especies la pinealectomía bloquea los efectos del fotoperíodo sobre el sistema gonadal, y la administración de melatonina en la pauta apropiada es capaz de reproducir el fenómeno en animales pinealectomizados, lo que demuestra el papel de la glándula pineal en este mecanismo regulador. En el hámster sirio, por ejemplo, el aumento en la actividad pineal provocado por la reducción en la duración de los días durante otoño e invierno, induce regresión gonadal en el macho e interrupción de los ciclos estrales en la hembra, asegurándose así la inactividad sexual durante esa época del año (Fig. 71.6). Por el contrario, la disminución de la actividad pineal durante los días largos de primavera y verano permite la recuperación de la actividad sexual y la función gonadal. Paradójicamente, algunas especies rumiantes presentan máxima actividad reproductora durante el invierno. En este caso, y a pesar de que la secreción de melatonina tiene un patrón nocturno como en los roedores, los días cortos provocan estimulación de la actividad gonadal, mientras que los días largos causan inhibición de la misma. Todo ello indica que la melatonina pineal no se comporta necesariamente como una sustancia antigonadal o progonadal, sino como una señal cronobiótica circulante cuyo patrón de secreción proporciona al sistema reproductor del animal una información crucial sobre la duración del día y la noche, lo que a su vez induce cambios importantes en el eje gonadal, con un sentido activador o inhibidor dependiendo de la especie.

Pubertad y desarrollo

La glándula pineal participa en el control del desarrollo puberal en roedores, ya que la pinealectomía adelanta la aparición de la pubertad y la exposición a días cortos retrasa la maduración sexual. Sin embargo, y al igual que ocurre con la reproducción estacional, la administración de melatonina puede inducir tanto avances como retrasos en el desarrollo gonadal dependiendo de la especie, la pauta de administración y el momento en que se realice. En la especie humana, existen diversas observaciones clínicas de pubertad precoz asociada a tumores destructores de células secretoras pineales, así como retrasos puberales relacionados con tumores pineales parenquimatosos que cursan con hipersecreción de melatonina. Si suponemos que existe un efecto frenador de la melatonina pineal sobre el desarrollo pineal, como se ha descrito en algunos animales experimentales, la reducción en sus niveles nocturnos algo antes de la pubertad podría eliminar una influencia inhibidora y contribuir al desarrollo gonadal. Sin embargo, no está claro si estos hallazgos representan una relación causal, reflejan una relación entre producción de melatonina pineal y maduración corporal o si se trata simplemente de una coincidencia cronológica.

Otras acciones e implicaciones clínicas de la melatonina

Aunque en los últimos años se ha popularizado el uso de la melatonina como producto alimenticio en algunos países, ni los hallazgos experimentales ni las observaciones clínicas permiten avalar aún la mayoría de sus supues-

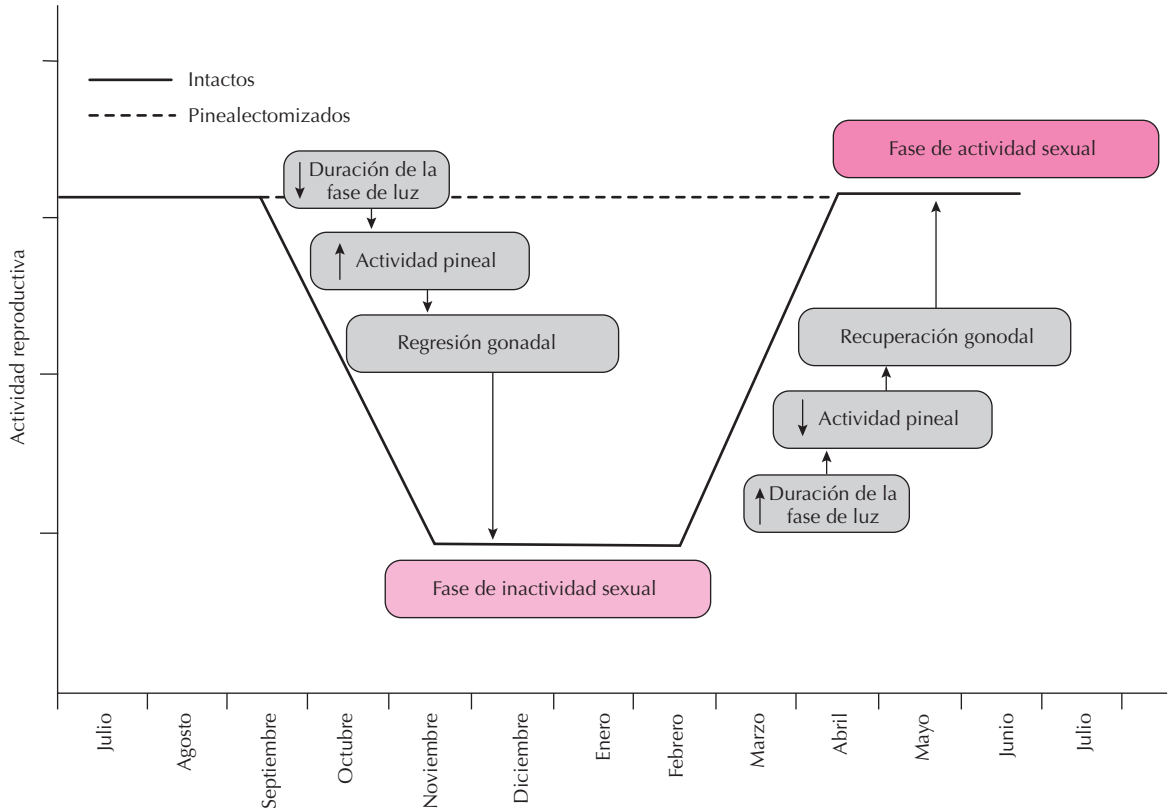


Figura 71.6. Relación entre actividad pineal y ciclo reproductivo anual en un reproductor de días largos, como el hámster sirio. El acortamiento en la duración del fotoperíodo durante el otoño incrementa la actividad pineal y la duración del pico nocturno de melatonina, causando regresión gonadal y asegurando la inactividad sexual durante el invierno. Por el contrario, el alargamiento del fotoperíodo durante la primavera reduce la actividad pineal y la duración del pico nocturno de melatonina, permitiendo la recuperación de la actividad sexual.

tos beneficios, y no existe en la actualidad suficiente consenso médico al respecto. Las posibles aplicaciones clínicas de la melatonina derivan, por un lado, de su uso como marcador biológico en diferentes enfermedades, y por otro, de su potencial utilidad terapéutica. En el primer caso, su utilidad está limitada por las grandes diferencias individuales en su patrón de secreción y la variabilidad inherente a los diferentes métodos para cuantificar la concentración de esta molécula en líquidos biológicos. En el segundo, el amplio rango de dosis utilizadas, las diferentes vías de administración y el uso concomitante de otros fármacos que pueden alterar la secreción endógena de melatonina hacen difícil una evaluación rigurosa de los resultados.

Los posibles usos terapéuticos de la melatonina están relacionados con algunas de sus propiedades intrínsecas (Tabla 71.2), y pueden resumirse como sigue: ***a) Acción cronobiótica y resincronizante,*** dependiente de su capaci-

Tabla 71.2. Principales funciones de la glándula pineal

SEÑALIZACIÓN TEMPORAL	Medición de la duración de la noche mediante la secreción de una señal química circulante (melatonina), con diferentes consecuencias dependiendo de la especie.
REGULACIÓN DE RITMOS CIRCADIANOS	Sincronización y acoplamiento de los diferentes osciladores o marcapasos endógenos, adaptando el sistema circadiano del individuo a las variaciones ambientales.
REPRODUCCIÓN ESTACIONAL	Adecuación de la actividad del sistema reproductor a las condiciones ambientales y control del momento de maduración gonadal, especialmente en las especies con fertilidad estacional.
OTRAS POSIBLES ACCIONES DE LA MELATONINA	Aunque no está comprobado si se trata de acciones fisiológicas, ni confirmada su eficacia terapéutica, se han descrito acciones inmunoestimulantes, antineoplásicas y antioxidantes, lo que potencialmente podría tener como consecuencia una acción frenadora del envejecimiento tisular.

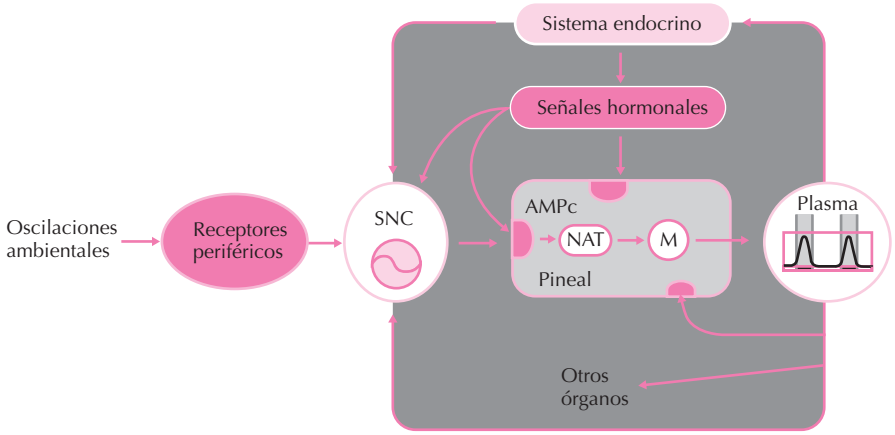


Figura 71.7. Esquema simplificado de la interacción entre las oscilaciones ambientales y la secreción rítmica de melatonina por la glándula pineal de los mamíferos. El ritmo generado por los marcapasos endógenos (fundamentalmente el NSQ) es sincronizado con las oscilaciones ambientales y transmitido a la glándula pineal por vía neural. Como resultado, la melatonina es secretada a la circulación con arreglo a una pauta nocturna característica. La gran estabilidad individual de la secreción rítmica de melatonina probablemente es consecuencia de una compleja interacción de señales redundantes, tanto neurales como hormonales. A su vez, la melatonina constituye una señal cronológica circulante capaz de proporcionar al resto de las células corporales información referente al estado del reloj endógeno en términos de fase y amplitud.

dad para actuar directamente sobre diferentes marcapasos endógenos (especialmente el NSQ del hipotálamo), y que ha resultado de cierta utilidad en la inducción del sueño o en los trastornos relacionados con el *jet lag* y el trabajo rotatorio; ***b) Acción inmunoestimulante***, relacionada con sus efectos sobre diferentes células del sistema inmunitario; ***c) Acción antineoplásica***, relacionada con su posible capacidad para retrasar el crecimiento tumoral, lo que se ha demostrado experimentalmente en líneas celulares de cáncer de próstata, mama y endometrio, pero acerca de lo cual no existen aún suficientes pruebas clínicas; ***d) Acción antioxidante***, basada en su capacidad para secuestrar radicales libres, lo que reduciría el daño macromolecular en diferentes órganos; y ***e) Acción antienvejecimiento***, lo que podría ser una consecuencia de las acciones anteriores, y que se ha relacionado con la marcada reducción en los niveles nocturnos de melatonina que se observa en individuos de edad avanzada.

En resumen, aunque el conocimiento actual de la función de la glándula pineal en los mamíferos es amplio, no es posible establecer conclusiones definitivas acerca de sus implicaciones en la salud y la enfermedad. No cabe duda de que el patrón circadiano y estacional de secreción de melatonina desempeña un papel importante en la coordinación y la sincronización de diversos ritmos biológicos, especialmente relacionados con el ciclo sueño-vigilia y, en algunas especies, la reproducción estacional. En este sentido, la glándula pineal parece actuar como un transductor neuroendocrino, capaz de integrar las oscilaciones ambientales con la actividad de los marcapasos endógenos y las secreciones endocrinas (Fig. 71.7). Sin embargo, a pesar del atractivo potencial de sus acciones, la mayoría de ellas no ha obtenido aún suficiente confirmación experimental y clínica, por lo que el uso terapéutico de la melatonina debe considerarse con prudencia al no estar exento de posibles efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

Arendt J. Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms. *J Neuroendocrinol* 2003; 15:427-431.

Dubocovich ML, Rivera-Bermúdez MA, Gerdin MJ, Masana MI. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front Biosci* 2003; 8:d1093-108.

Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2003; 17:273-285.

Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals : a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacological Rev* 2003; 55:325-395.

Capítulo 72

La glándula tiroides

Francisco Escobar del Rey, Gabriela Morreale de Escobar y Juan Bernal

- Historia
- Filogenia, ontogenia y embriología
- Morfología
- Metabolismo del yodo
- Biosíntesis de las hormonas tiroideas
- Regulación de la función tiroidea
- Transporte de las hormonas tiroideas en suero
- Metabolismo de las hormonas tiroideas
- Efectos de las hormonas tiroideas
- Modo de acción
- Bibliografía

HISTORIA

Descrita la glándula por Galeno entre el 130-200 DC, se la llamó tiroides por su proximidad y parecido al cartílago del mismo nombre. En el siglo XV se relaciona su hipertrofia e hiperplasia (bocio) con la deficiencia mental profunda y frecuente encontrada en zonas donde el bocio era endémico.

En 1890 Bettancourt y Serrano trataron con éxito a una mujer con mixedema con un implante de tiroides de oveja. En 1896 Bauman demostró la presencia de yodo en la glándula y en 1914 Kendall aisló y cristalizó la tiroxina, siendo la segunda hormona —tras la adrenalina— que se pudo purificar y obtener por síntesis química poco tiempo después, en 1927, por Harington y Barger. En las últimas décadas y gracias a los avances de la biología molecular se ha progresado mucho en la comprensión de la interacción entre las hormonas tiroideas y sus receptores celulares (acción), así como en la expresión de estas interacciones en órganos, sistemas y el organismo entero (efectos).

FILOGENIA, ONTOGENIA Y EMBRIOLOGÍA

El tiroides es la primera glándula endocrina que aparece durante el desarrollo embrionario. En el ser humano puede identificarse ya a los 16-17 días de gestación, cuando aún está en contacto con el corazón en desarrollo. Su origen es endodérmico y se forma como un apéndice en las bolsas faríngeas cuarta y quinta, que en el ser humano incluyen también el cuerpo ultimobranquial del que derivan las células parafoliculares (o células claras, células C, o células de Nonídez, originadas en la cresta neural) productoras de calcitonina y las glándulas paratiroides. El tiroides migra caudalmente siguiendo el camino del conducto tirogloso; hacia los 40-50 días alcanza su localización anatómica definitiva, después de fracturarse el tirogloso. Pesa entonces 1-2 mg; 100-300 mg hacia la mitad de la gestación, 1-3 g al nacimiento y unos 20 g en el adulto.

Histológicamente se pueden distinguir tres etapas principales en el desarrollo del tiroides: la precoloidal (5.5-10 semanas), la coloidal inicial (10-11.5 semanas) y la de crecimiento folicular (11.5 semanas en adelante). Entre el tercer y el sexto mes van apareciendo folículos por toda la glándula y, al nacer, el tiroides humano contiene abundantes folículos bien formados y llenos de coloide. La capacidad de las células tiroideas para concentrar yodo, elemento esencial para la síntesis de hormonas, no aparece hasta entrado el segundo trimestre, y coincide con la aparición de espacios intracelulares que contienen coloide, aumentando de forma marcada hacia la mitad de la gestación, que es cuando se ha podido demostrar la formación *in vivo* de hormona yodada en el tiroides fetal. Es asimismo entre las semanas 20-24 de gestación cuando se produce un aumento importante de las concentraciones séricas de la tirotropina (TSH), seguido de un claro aumento de las de T_4, lo que se interpreta como el comienzo de la secreción de hormona por el tiroides fetal. Para entonces ya hay una estructura folicular bien establecida.

MORFOLOGÍA

La Figura 72.1 muestra el aspecto del tiroides humano del adulto, con dos lóbulos situados a ambos lados de la parte superior de la tráquea, unidos por un istmo, que a veces presenta un lóbulo piramidal. La glándula está abundantemente irrigada, con un flujo sanguíneo más elevado por gramo de tejido que el de ningún otro órgano del cuerpo, exceptuando el glomus carotídeo y el riñón. Es, junto con el testículo, la única glándula endocrina que puede explorarse por palpación, método por el que puede apreciarse su posible hipertrofia.

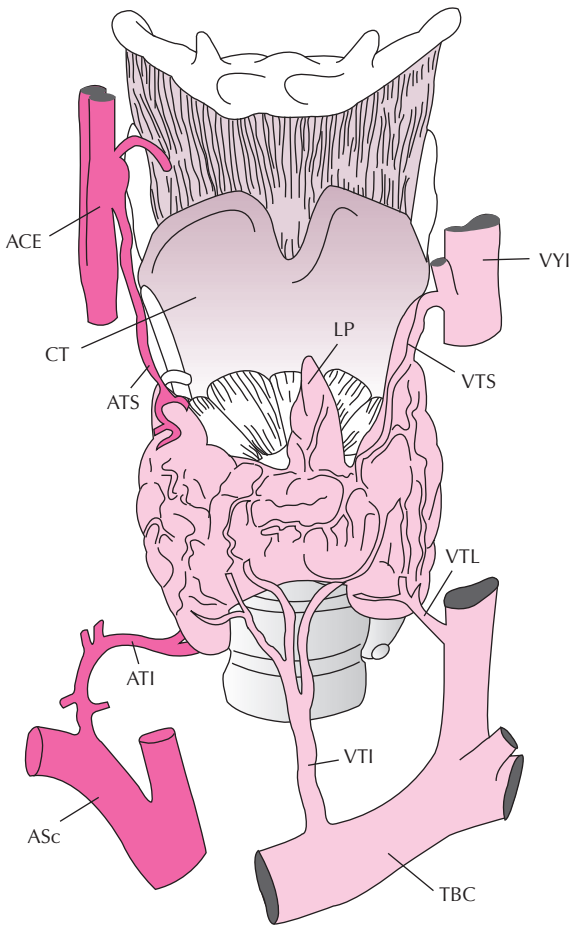


Figura 72.1. Tiroides humano: localización anatómica: ACE, arteria carótida externa; ASc, arteria subclavia; ATS, arteria tiroidea superior; ATI, arteria tiroidea inferior; CT, cartílago tiroides; LP, lóbulo piramidal; TBC, tronco braquiocefálico; VTI, vena tiroidea inferior; VTL, vena tiroidea lateral; VTS, vena tiroidea superior; VYI, vena yugular interna. Cortesía del Prof. Dr. Francisco Clascá del Departamento de Morfología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

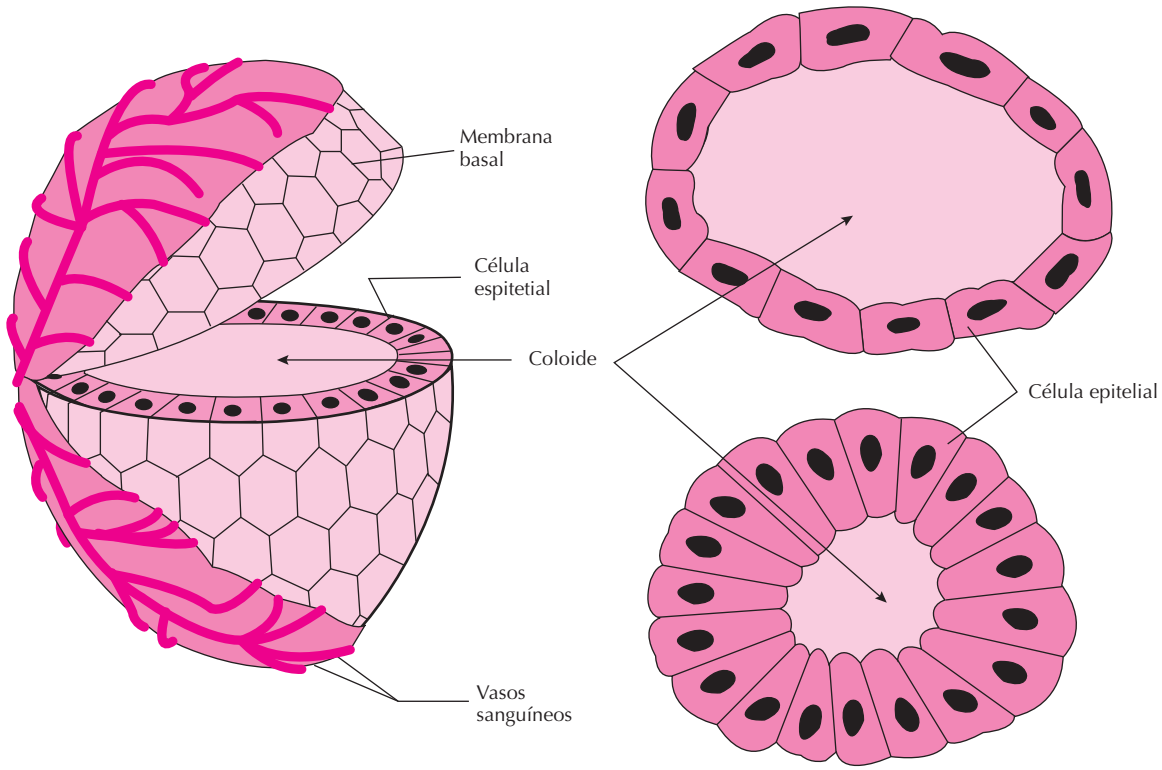


Figura 72.2. Corte transversal de un folículo tiroideo y esquemas de folículos de glándulas inactivas y activas, en los que se pueden observar diferencias en la altura de las células epiteliales, el tamaño de la cavidad folicular y el contenido de coloide.

La glándula está formada por la agrupación de folículos, cuya estructura es única entre las glándulas endocrinas. El folículo es la unidad funcional, pudiéndose encontrar folículos fuera de la glándula que conservan las mismas características funcionales. Cada folículo (Fig. 72.2) tiene una apariencia más o menos esférica con una cavidad central, habitualmente rellena de una sustancia coloide y rodeada de una monocapa de células epiteliales cuboides, de 15-150 μm de diámetro.

Una de las caras de dichas células, en contacto con el coloide, está delimitada por la membrana apical festoneada de microvellosidades, y otra cara está orientada hacia el exterior del folículo y delimitada por una membrana basal gruesa en contacto con los capilares sanguíneos fenestrados. Las caras celulares laterales están unidas por desmosomas a otras células epiteliales, circundadas por una membrana basal. El coloide constituye un almacén de la proteína específica de la célula epitelial tiroidea, la tiroglobulina. Cuando las células están en reposo tienen un aspecto plano, y tras la hipofisectomía pueden llegar a tener una aspecto escamoso, siendo muy grande el volumen folicular ocupado por coloide. Cuando están estimuladas, las células foliculares aumentan en altura, adoptan un aspecto columnar y disminuyen el volumen ocupado por el coloide. Estas células epiteliales son de origen policlonal, por lo que diversos folículos pueden responder de forma distinta ante un mismo estímulo, tanto de crecimiento como de función. Por ello pueden encontrarse en una misma glándula folículos en muy diverso estado de estimulación. También pueden apreciarse algunas células adyacentes, denominadas parafoliculares, de mayor tamaño y tinción más pálida, que se originan en los arcos ultimobranquiales y secretan calcitonina.

Esta estructura folicular está muy relacionada con su dependencia funcional de un oligoelemento muy escaso, el yodo, para la síntesis de sus hormonas. Esto conlleva la necesidad de poder concentrar el yodo y almacenar la hormona yodada de forma tal que no sea inmediatamente accesible al torrente sanguíneo (la tiroglobulina yodada del coloide), y de poder regular su liberación y secreción como hormona activa según las necesidades del organismo. En condiciones de ingestión adecuada de yodo se almacena suficiente tiroglobulina yodada en el tiroides humano como para asegurar al organismo unas cantidades adecuadas de hormona durante 100 días, aproximadamente.

METABOLISMO DEL YODO

La fuente natural de yodo la constituyen los alimentos y el agua. El agua del mar contiene unos 60 μg de yodo por litro, por lo que los animales que viven en este medio cubren fácilmente sus necesidades de este elemento. Sin embargo, para animales de vida terrestre este oligoele-

mento puede ser difícil de obtener en cantidades adecuadas, ya que su ingestión puede ser insuficiente y, además, muy variable. Una vez ingerido, se convierte en yoduro y se absorbe como tal por el tracto gastrointestinal.

Por datos epidemiológicos se calcula que la cantidad mínima necesaria para el ser humano adulto es de unos 150 μg diarios. Si las cantidades ingeridas son crónicamente inferiores, aparece bocio (hipertrofia tiroidea, aumento del tamaño de la glándula) en una proporción que es tanto mayor cuanto menor sea la ingestión.

Lo mismo ocurre si se ingieren sustancias que interfieren con la absorción gastrointestinal del yodo o con su utilización por la glándula (bociógenos). La ingesta de yodo es extraordinariamente variable de unos países a otros, y así, mientras que en Estados Unidos se ingieren unos 500 μg al día, en la mayor parte de Europa la ingestión es de unos 150 μg, o incluso inferior. En la Figura 72.3 aparece un esquema de cómo se utiliza el yodo ingerido. Suele circular en el plasma en unas concentraciones aproximadas de 2 μg/L, y se distribuye en un espacio de unos 25 L (35 % del peso corporal). La mayor parte es captada y utilizada por el tiroides, del cual sale en buena parte incorporada en las moléculas de T_4 y T_3. El yoduro circulante también es captado por el riñón, que lo excreta por la orina. Las hormonas son metabolizadas hasta yoduro en diversos tejidos, y este yoduro vuelve al torrente circulatorio, a partir del cual puede ser captado nuevamente por el tiroides, o eliminado por la orina. Otra parte del yodo (unos 10 μg) se pierde por las heces, en su mayor parte en forma hormonal.

Cuando la ingestión de yodo es inferior a los requerimientos, se ponen en funcionamiento numerosos mecanismos para su conservación, aumentando la proporción que es captada y utilizada en el tiroides frente a la que se elimina por la orina. Cuando la ingestión es superior a los requerimientos, se elimina una proporción mayor de yodo por la orina.

BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La estructura básica de las hormonas tiroideas es la de dos anillos bencénicos unidos por un puente de oxígeno,

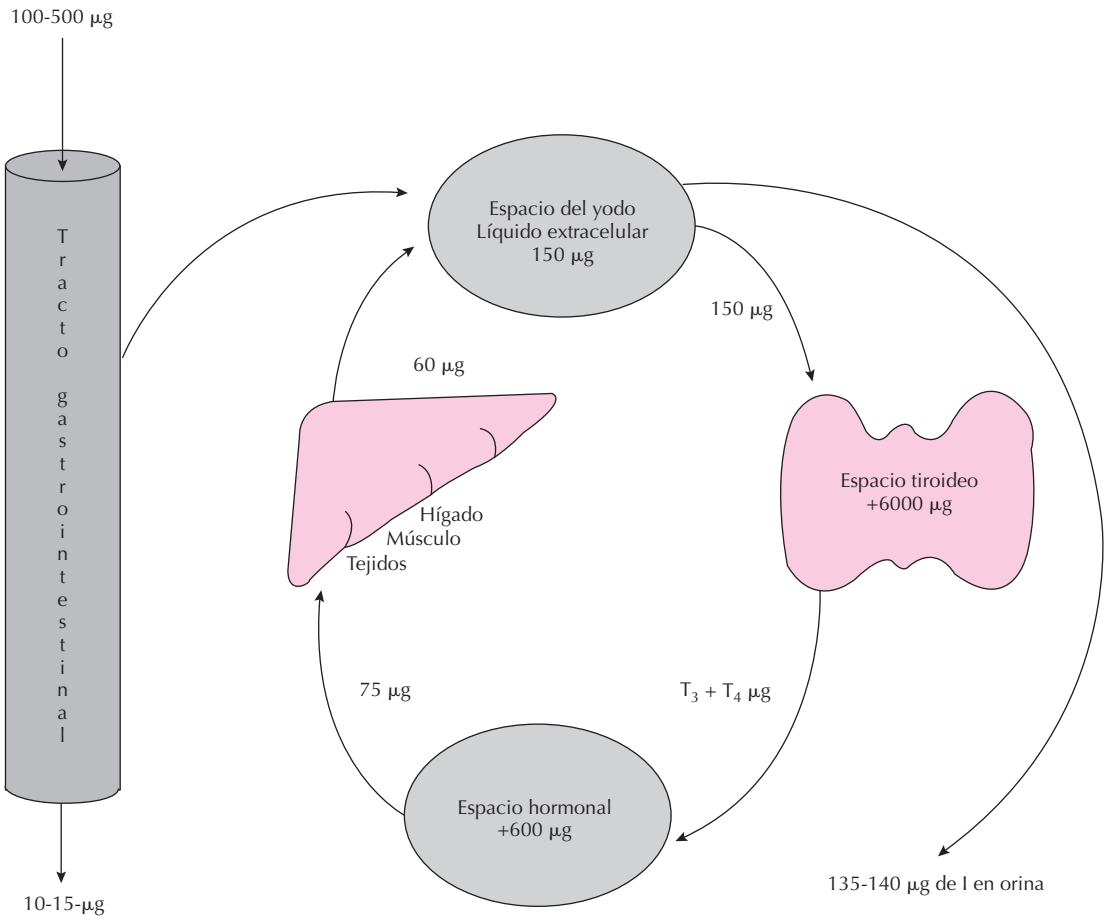


Figura 72.3. Metabolismo del yodo: los valores indicados son muy variables entre individuos y países. Los valores de producción de hormonas tiroideas son más constantes. La excreción por heces es bastante constante, y la mayor parte del yodo se elimina por la orina como yoduro. En condiciones de equilibrio, la excreción urinaria sumada a la fecal equivale a la ingestión.

uno de los cuales tiene una cadena de alanina (anillo interno o α) y otro un grupo fenilo (anillo externo fenólico o β), ambos en posición *para* respecto a dicho puente (Figura 72.4). Esta estructura es la de un aminoácido aromático, la tironina. Considerando que el peso atómico del yodo es de 127, se comprende que el contenido en yodo de la T_4 represente el 65%, y el de la T_3 el 58%, del peso molecular. La 3,5,3′,5′ tetrayodotironina o tiroxina (T_4) es el producto mayoritario de la secreción tiroidea. La forma triyodada, con un átomo de yodo en el anillo fenólico y dos en el anillo interno, la 3,5,3′ triyodotironina (T_3), se produce tanto en la glándula como en tejidos extratiroideos por pérdida de un átomo de yodo del anillo fenólico de la T_4.

Si la pérdida de un átomo de yodo ocurre en el anillo interno, se forma la 3, 3′,5′-triyodotironina inversa, o «reversa» (reverse T_3, o rT_3). Esta yodotironina se produce en su mayor parte en tejidos extratiroideos, aunque también es producto de la secreción por la glándula. Pero *no* es una hormona, ya que no se le conocen acciones biológicas tiromiméticas.

Captación del yodo

La célula epitelial tiroidea o tirocito comparte con otras células del mismo origen embrionario, como las células de las glándulas salivales, de la mucosa gástrica y de los plexos coroideos, la capacidad de concentrar yoduro. También lo concentran el ovario y el tejido mamario estimulado, llegando a competir con el tiroides por el yoduro circulante. La entrada de I^- en la célula tiroidea se produce en contra de un gradiente electroquímico y es posible gracias a la presencia de un cotransportador (simportador) de I^- y Na^+ (NIS). NIS es una glucoproteína intrínseca de membrana con 12 fragmentos transmembrana que transporta Na^+ y I^- al interior de la célula gracias al gradiente de Na^+ generado por la ATPasa dependiente de Na^+ y K^+.

El tirocito concentra otros iones, tales como ClO^{-4}, BF^{-4}, SCN^-, TcO^{-4}, etc., que tienen un volumen y una carga iónica parecidos, pero lo hace con menor afinidad que para el I^-. Sin embargo, si estos aniones circulan a concentraciones elevadas, pueden bloquear la captación del I^-, tanto por el tirocito como por las glándulas salivales, la mucosa gástrica, etc. Como el tirocito no diferencia entre el yodo natural (^{127}I) y sus isótopos radiactivos (^{131}I, ^{125}I), éstos se han empleado y se siguen usando con éxito para explorar la actividad funcional de la glándula, la posible presencia de tejido ectópico, de metástasis de tumores tiroideos no desdiferenciados, etc. Para estas exploraciones puede emplearse también el tecnecio (Tc) radiactivo en forma de tecnectato, ya que este anión es de volumen y carga iónica parecidos a los del I^-. Asimismo, se pueden emplear dosis elevadas de ^{131}I con fines terapéuticos, para destruir tejido tiroideo hiperfuncionante o metástasis de tumores tiroideos no desdiferenciados.

Hay defectos congénitos por los cuales los tirocitos (y las salivales, etc.) son incapaces de concentrar yoduro. La cantidad de yodo ingerido en los alimentos, que entra por difusión, es insuficiente para la biosíntesis de las cantidades de hormonas tiroideas necesarias, y los individuos afectados son hipotiroideos. Tratándolos con dosis altas de yoduro, sin embargo, se puede conseguir que entre suficiente yodo por difusión como para corregir el hipotiroidismo debido a este defecto, ya que el resto de la maquinaria biosintética suele ser normal.

Síntesis de la tiroglobulina

En condiciones de función tiroidea normal, la tiroglobulina (Tg) constituye el 75% de las proteínas tiroideas. Existen varias formas de Tg, pero la forma prevalente y más importante es una glucoproteína de coeficiente de sedimentación 19 S, con un peso molecular de 660 000, que puede disociarse en dos subunidades 12 S. En la actualidad se han caracterizado los genes de la Tg de diversas especies, y en todas ellas codifican la síntesis de la unidad 12 S. El proceso de biosíntesis de la Tg es parecido al de otras glucoproteínas, y en la Figura 72.5 aparece un esquema del mismo. La transcripción del gen de la Tg se debe a la presencia de los factores de transcripción TTF-1, TTF 2 y Pax 8, que también controlan la transcripción de otros genes específicos del tiroides, como la peroxidasa tiroidea, el NIS y el receptor de TSH.

Tras la transcripción y el procesamiento del ARNm de la Tg, el ARNm es traducido por los ribosomas en el retículo endoplásmico rugoso. Debe hacerse notar que no existe un ARNt para la tironina, o para tironinas yodadas, sino que la Tg está compuesta únicamente de los mismos aminoácidos que cualquier otra proteína. La cadena polipeptídica de la Tg es expulsada al lumen del retículo endoplásmico. Durante su paso por el aparato de Golgi se glucosila progresivamente, llegando a ser su contenido en azúcares el 10% de su peso total. Las moléculas de Tg glucosilada se empaquetan en vesículas exocitócicas, saliendo así del aparato de Golgi. Estas vesículas se funden con la membrana apical que bordea el lumen folicular, liberando su contenido al mismo.

La síntesis de la Tg (tanto el proceso transcripcional como el de transducción) y su exocitosis al lumen folicular están bajo el control principal de la TSH.

Yodación de la tiroglobulina

Una vez sintetizada la tiroglobulina, el I^- captado por el tiroides se incorpora a radicales tirosilos, formándose residuos de MIT (monoyodotirosina) y DIT (diyodotirosina). Aunque se desconozca el lugar exacto del tirocito en el que tiene lugar la incorporación del yodo a la Tg (proceso de «organificación» del yodo), se cree que ésta ocurre en la interfase entre la membrana apical y el coloide. Además de I^- y de Tg, se necesitan para esta reacción una peroxidasa y un sistema generador de H_2O_2, capaces de

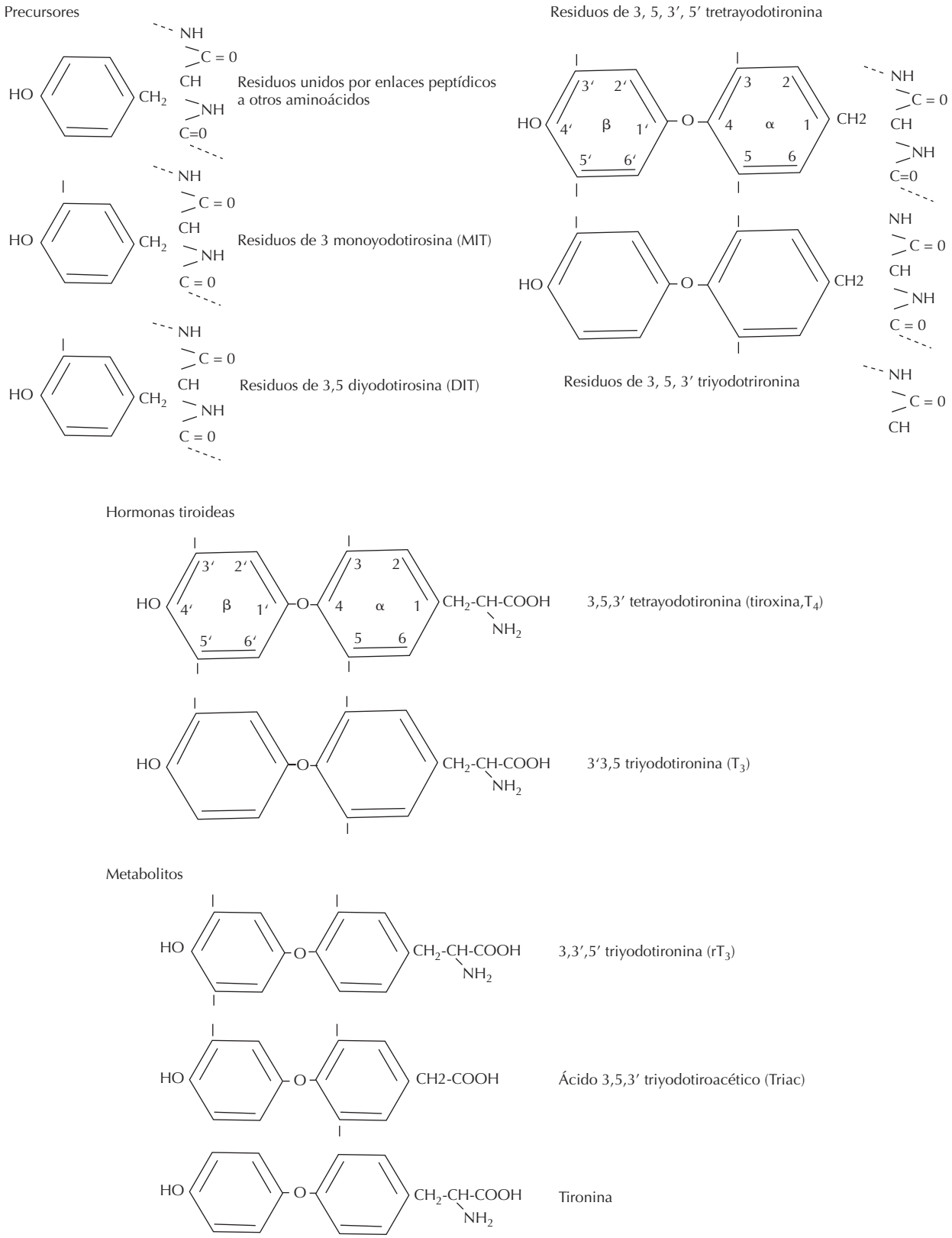
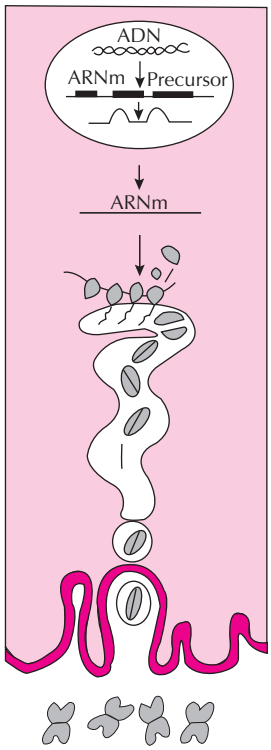


Figura 72.4. Química y nomenclatura de las hormonas tiroideas, sus precursores y algunos metabolitos. Obsérvese que los precursores inmediatos están incorporados en la molécula de la tiroglobulina por enlaces peptídicos, mientras que las hormonas propiamente dichas no se forman hasta la ruptura de dicho enlace. Por ese motivo, se han incluido residuos de T_4 y T_3 entre los *precursores* de las hormonas propiamente dichas.



Estructura	Función
Núcleo	Transcripción procesamiento de ARNm
Citosol	Almacenamiento de ribonucleoproteína mensajera
Retículo endoplásmico rugoso	Traducción ensamblaje glucosilación
Retículo endoplásmico liso	
Golgi	Glucosilación empaquetamiento
Vesículas exotócicas	Secreción
Microvello-sidades	Yodación y acoplamiento
Coloide	Almacenamiento de Tg yodada "madura"

Figura 72.5. Representación esquemática de la biosíntesis de la tiroglobulina. Durante su paso y procesamiento por el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, la cadena peptídica de la tiroglobulina se va enriqueciendo en sus componentes glucídicos. Al llegar a la interfase microvellosidades-coloide es yodada, con formación de residuos de MIT, DIT, T4 y T3, y la adquisición de la estructura cuaternaria con la que se almacena. Durante este proceso cambian sus características fisicoquímicas, lo que se refleja en su constante de sedimentación. Esquema inspirado en uno de Van Herle y cols. (*N Engl J Med 197;* 301:239-249).

elevar el I^- al estado de oxidación (probablemente el de hipoyodito) necesario. Las tiroperoxidasas (TPO) humana, murina y porcina han sido ya bien caracterizadas, habiéndose clonado los genes que las codifican.

No se ha identificado aún con certeza cuál es el sistema generador de H_2O_2 en el tiroides, indispensable para que la TPO pueda oxidar el I^-. Se cree que en la generación de H_2O_2 interviene una NADPH-oxidasa cuya actividad es Ca^{2+}-dependiente, y regulable por la TSH. Por estudios histoquímicos se cree que tanto la TPO como el sistema generador de H_2O_2 están localizados en la membrana apical. Aunque el I^- puede ser captado contra gradiente por otras células del organismo, tal y como se ha indicado antes, en ellas no se incorpora de forma orgánica, a diferencia de lo que ocurre en el tirocito. La glándula mamaria constituye una excepción, ya que tras la hidrólisis proteolítica de la leche se encuentran MIT y DIT, y trazas de T_4 y T_3.

La Figura 72.6 muestra un esquema del mecanismo propuesto para la reacción de «acoplamiento» por la cual dos residuos de DIT formarían un residuo tiroxínico, quedando en la cadena polipeptídica de la Tg un eslabón de dihidroalanina en lugar de uno de los residuos de DIT. Se propone el mismo esquema para la formación de un residuo triyodotironínico a partir de un residuo de MIT y otro de DIT. Esta reacción de acoplamiento es catalizada también por la tiroperoxidasa, y requiere el sistema generador de H_2O_2. Hay numerosas sustancias, tanto naturales como sintéticas, que interfieren en esta fase de organificación del yodo, tanto en la fase de su incorporación a yodotirosinas como en la de «acoplamiento», o en ambas. Entre ellas están los antitiroideos de síntesis, como el propiltiouracilo, el mercaptoimidazol, la tiourea, etc., que se emplean con éxito para bloquear la función biosintética del folículo tiroideo en casos de hiperfunción glandular.

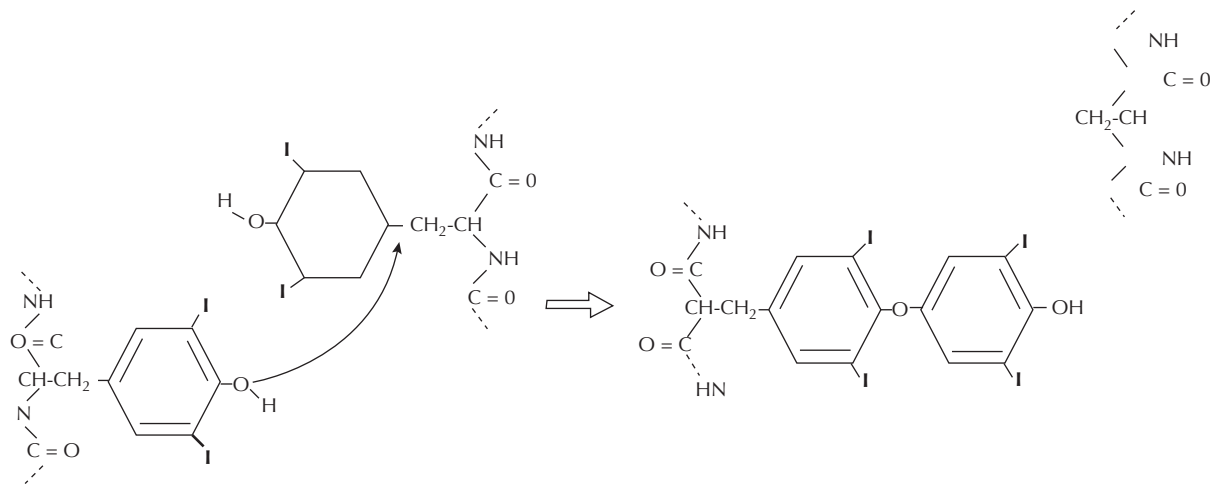


Figura 72.6. Esquema de la reacción de «acoplamiento» de dos residuos diyodotirosílicos, por la que se formaría la estructura bifenólica de la tetrayodotironina (T_4), incorporada por enlace peptídico dentro de la tiroglobulina. La reacción de acoplamiento de un residuo diyodotirosílico y uno monoyodotirosílico daría lugar a un residuo de triyodotironina (T_3).

Cuando existe un defecto congénito por el cual no funciona el sistema peroxidasa (sistema generador de H_2O_2), no hay incorporación de yodo a moléculas orgánicas, por lo que los individuos afectados son hipotiroideos, aunque tengan Tg no yodada y una fuente adecuada de yodo en la dieta. Estos sujetos deben recibir tratamiento con hormona tiroidea.

La Tg humana contiene unos 110 residuos tirosílicos. Sólo una fracción muy pequeña de dichos residuos llega a yodarse, con formación de MIT y DIT. En condiciones de aporte suficiente de yodo, hay unos 7 residuos de MIT, 5 de DIT y 2 de T_4 por cada molécula de Tg, y sólo 1 de cada tres moléculas de Tg contiene 1 residuo de T_3. Estudios recientes han demostrando que hay secuencias «hormonogénicas» de la Tg, determinadas por su estructura primaria y terciaria. Es decir, en esta enorme molécula hay zonas en las que algunos residuos tirosílicos se yodan preferentemente, estando éstos entre sí en una relación espacial tal que favorece su «acoplamiento» con formación de T_4 y T_3. Aún no se comprende del todo por qué se tiene que sintetizar una proteína de semejante tamaño para conseguir una eficiencia relativamente baja de residuos hormonales, pero es indudable que, de todas las proteínas conocidas, es la que aporta un máximo rendimiento de T_4 y T_3 a las bajísimas concentraciones de yodo de que dispone el tirocito. Si la concentración de yoduro se hace aún más baja, no se alcanza el grado de yodación de la Tg necesario para la formación de T_4, ya que se forman menos residuos de DIT que de MIT. En este caso se favorece la formación de T_3, con lo que se forma una molécula muy activa biológicamente, y con un átomo menos de yodo. Este fenómeno, conocido como síntesis preferencial de T_3, facilita la adaptación a situaciones de ingestión de yodo insuficiente, y representa un ejemplo más de cómo toda la maquinaria biosintética del folículo tiroideo está preparada para sacar el máximo rendimiento del poco yodo que le suele llegar.

Si por algún defecto congénito no se sintetiza Tg, o la forma anómala sintetizada no es exportada hasta la membrana apical del tirocito, se yodan los radicales tirosilo (e incluso histidilo) de otras proteínas tiroideas, en especial de la albúmina. La eficiencia de la formación de T_4 y T_3 en estas proteínas es muy inferior a la que se obtiene cuando se yoda Tg, y, en general, los individuos con este defecto son hipotiroideos, aunque en condiciones de ingestión adecuada de yodo tienen más T_4 y T_3 que los individuos con defecto congénito de organificación del yodo. Las concentraciones de TSH circulante son altas y, como consecuencia de la estimulación de la glándula, llegan a encontrarse yodoproteínas anómalas en la circulación. Estos individuos se tratan con hormonas tiroideas.

Liberación de las yodotironinas

La Tg yodada, reserva de residuos T_4, T_3 y de yodo (en forma de residuos MIT y DIT), se almacena extracelularmente en el coloide, hallándose en la zona central del lumen la Tg más vieja, y en el borde apical la que se ha yodado más recientemente.

Cuando el tirocito es estimulado por TSH, aparecen unos pseudópodos en la membrana apical que engloban pequeñas porciones del coloide del lumen folicular. Con esto las gotas de coloide (que contienen Tg) entran en el citoplasma por un proceso de macropinocitosis y, sobre todo, de micropinocitosis (Fig. 72.7). La entrada de gotas de coloide por la membrana apical se acompaña de la migración de lisosomas de alta densidad al microscopio electrónico. Se fusionan con las gotas de coloide, formándose fagolisosomas, de menor densidad al microscopio electrónico. Éstos migran entonces hacia la zona basal de la célula, proceso durante el cual se vuelven más pequeños y densos, a medida que las proteasas que contienen van hidrolizando la Tg yodada. La proteólisis prosigue hasta la liberación de todos los aminoácidos que contiene la Tg,

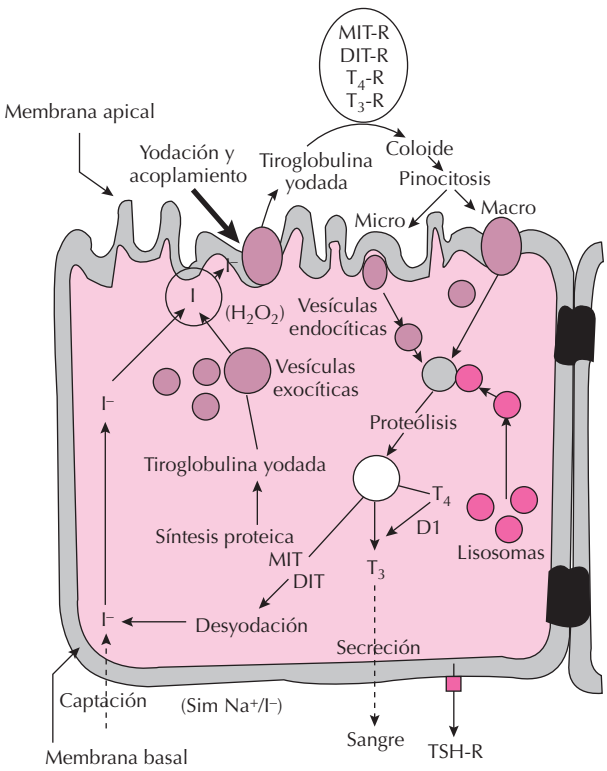


Figura 72.7. Esquema del proceso de formación de tiroglobulina yodada, endocitosis del coloide, formación de fagolisosomas y proteólisis de la tiroglobulina. Completada ésta, quedan en forma de aminoácidos MIT y DIT, que se desyodan dentro del tirocito, y T_4 y T_3, que son secretados al torrente circulatorio. Es durante el proceso de proteólisis cuando se liberan las dos hormonas potencialmente activas. (Inspirado en esquemas de Van den Hove-Vanderbroucke (En: *The Thyroid.* DeVisscher M. (ed.). Raven Press. New York, NY. 61-79, 1980), Taurog (En: *Werner and Ingbar's The Thyroid.* Braverman LE, Utiger RD (eds.). Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, PA. 47-81, 1996) y Dumont y cols. (En: *The Metabolic Basis of Inherited Diseases.* C. R. Scriver Eds. McGraw-Hill. New York, 1996; 1843-1879).

incluidos MIT, DIT, T_4 y T_3. Rotos los enlaces peptídicos que las mantenían incorporadas a la Tg, la T_4 y T_3 están ya en la forma química adecuada para pasar al torrente circulatorio como hormonas.

Las enzimas contenidas en los lisosomas desempeñan, por tanto, un importantísimo papel en el paso final de la síntesis intratiroidea de T_4 y T_3. Los lisosomas tiroideos contienen todas las proteasas necesarias para la ruptura de los enlaces peptídicos que unen la T_4, T_3, MIT y DIT a la proteína. Ninguna de las proteasas de los lisosomas tiroideos es específica de los tirocitos.

Liberadas de la Tg por la ruptura de los enlaces peptídicos que las mantenían incorporadas en la proteína, la T_4 y la T_3 salen del tirocito y entran en la circulación sanguínea. Sin embargo, no toda la T_4 liberada por hidrólisis de la Tg pasa al torrente circulatorio: la relación entre la T_3 y la T_4 secretadas por la glándula es más alta que la relación en que se encontraban ambas yodotironinas en la Tg inicial. Esto se debe a la existencia, dentro de la glándula, de una actividad enzimática que genera T_3 a partir de la T_4 liberada por proteólisis de las Tg. Se trata de una 5′-yodotironina desyodasa, similar a la 5′ D-I encontrada en tejidos extratiroideos que será descrita más adelante, pero que tiene la particularidad de ser estimulada por la TSH.

Durante la hidrólisis de la Tg por las enzimas de los lisosomas, no sólo se liberan T_4 y T_3, sino también MIT y DIT. Éstas, al contrario de lo que ocurre con la T_4 y la T_3, no se vierten al torrente circulatorio, sino que son desyodadas por una enzima, la yodotirosina desyodasa o deshalogenasa, formándose el aminoácido tirosina y I^-. La enzima que desyoda las yodotirosinas DIT y MIT es diferente de las enzimas que desyodan las yodotironinas, T_4 y T_3, y sus metabolitos. El I^- liberado por acción de esta deshalogenasa se vuelve a utilizar en su mayor parte dentro del tirocito, migrando nuevamente hacia la membrana apical, donde puede volver a ser incorporado a una nueva molécula de Tg.

Éste es, pues, otro proceso más encaminado a ahorrar yodo. Su importancia se pone de manifiesto en situaciones de carencia de yodo.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

La función de la glándula es controlada por mecanismos extrínsecos (siendo el principal agente regulador la hormona hipofisaria TSH) e intrínsecos (o autorreguladores).

TSH y su receptor

La TSH es una glucoproteína (PM 28 000) secretada por unas células especializadas de la adenohipófisis, las células tirotropas. Está compuesta de dos cadenas, α y β, la primera de las cuales es idéntica a la cadena α de las hormonas hipofisarias gonadotropas (LH y FSH), y de la gonadotropina coriónica (hCG). La cadena β es la que confiere especificidad funcional, ya que es la que es reconocida por su receptor en la membrana del tirocito. Ambas cadenas han de estar unidas para que la molécula tenga actividad biológica. Se conocen tanto los genes que codifican la subunidad α como la β de varias especies. La expresión de ambos está regulada negativamente por las hormonas tiroideas, habiéndose identificado en ambos las secuencias que se unen al receptor nuclear de hormonas tiroideas. Estas subunidades α y β incorporan oligosacáridos durante el proceso de traducción. La TSH final es heterogénea respecto a su contenido de oligosacáridos, habiendo cada vez más datos de que éste puede regularse por factores ontogénicos y endocrinos, y que la composición final en carbohidratos afecta a la actividad biológica de la TSH. Esto puede ocurrir tanto por diferencias en afinidad por el receptor de TSH como por cambios en la velocidad de su metabolización y hemivida de recambio.

La TSH ejerce numerosos efectos sobre la glándula, y el resultado final de los mismos es un aumento de la secreción de las hormonas yodadas. Esta estimulación, a su vez, da lugar a un aumento de todas la fases de síntesis. Así, aumenta la captación de I^- y la síntesis de Tg, su yodación y la reacción de acoplamiento, la endocitosis de la Tg yodada y su proteólisis con liberación de las hormonas. Una estimulación crónica por TSH aumenta asimismo la actividad de transcripción y traducción, con el resultado final de hiperplasia y bocio.

El receptor de TSH se origina como una única cadena polipeptídica que después de su inserción en la membrana puede experimentar proteólisis limitada en la región extracelular con la degradación de un péptido de 50 aminoácidos.

Como consecuencia de este proceso, el receptor queda constituido por dos subunidades A y B, unidas por puentes disulfuro. La subunidad A es extracelular y reconoce a la subunidad β de la TSH. La proporción relativa de receptores de TSH que experimenta degradación a dos subunidades frente a la constituida por una sola cadena peptídica es desconocida, y ambas formas son funcionales. La formación del receptor de dos subunidades es importante en la generación de los anticuerpos antirreceptor, tras la liberación de la subunidad A a la circulación.

El receptor de TSH pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G heterotriméricas. Interacciona con Gs activando la vía del AMPc, o con Gq activando la vía de la fosfolipasa C. La activación de la vía del AMPc induce la fosforilación de proteínas nucleares como CREB, que se une a secuencias reguladoras de genes diana activando su transcripción.

Uno de estos genes diana es NIS. La activación de la fosfolipasa C origina un aumento de la producción de diacilglicerol y aumento de actividad de la proteína quinasa C.

Tampoco es la TSH la única molécula capaz de interaccionar con su receptor de membrana, y de poner en marcha los mecanismos por los que se estimula la actividad de la glándula. En algunos estados patológicos se producen anticuerpos que desplazan a la TSH del receptor, ocupando su lugar. Se llega a un estado de estimulación continua

y al crecimiento de la glándula, ya que ésta ya no está sometida al servomecanismo negativo hipófisis-tiroides que podría frenar su actividad excesiva. Aunque se frena la secreción de TSH al aumentar la secreción de hormonas tiroideas, los anticuerpos siguen estimulándola. En otros casos, hay anticuerpos que bloquean la unión de la TSH a su receptor, pero no son capaces de activar el AMPc, por lo que hay una disminución de la actividad tiroidea, incluido su crecimiento.

Regulación de la síntesis y secreción de TSH

Las células tirotropas de la adenohipófisis están sometidas a dos controles principales, que modulan su actividad, uno de ellos supresor y el otro estimulador (Fig. 72.8).

El principal control supresor lo ejercen las hormonas tiroideas, cuyo aumento frena la secreción de TSH. Cuando sobreviene una situación de deficiencia de hormonas tiroideas, el efecto supresor disminuye en intensidad y se estimula la secreción (y síntesis) de TSH. Se trata, pues, de un servomecanismo *negativo* entre las dos glándulas, muy característico de las interrelaciones hormonales entre la adenohipófisis y sus glándulas diana.

El efecto supresor sobre la secreción y síntesis de TSH lo ejerce la T_3 a través de su receptor nuclear; es tanto mayor cuanto mayor sea la cantidad de T_3 ligada al receptor, que en las células tirotropas es más dependiente de la producción local a partir de T_4 que de la T_3 circulante. Por tanto, el servomecanismo negativo sirve para poner en marcha una respuesta compensadora del tiroides, en cuanto empieza a disminuir la T_4 disponible y antes, incluso, de que esta disminución afecte a otros tejidos. En ausencia de estados patológicos, la causa principal y más frecuente de una deficiencia de hormonas tiroideas es la ingestión insuficiente de yodo, que ocasiona una disminución mas acusada de la síntesis de T_4 que de T_3.

La gran sensibilidad del servomecanismo negativo entre hipófisis y tiroides es de gran utilidad clínica, ya que en situaciones de insuficiencia de T_4 se detecta un aumento considerable de los niveles séricos de TSH, incluso cuando la T_3 está dentro de los límites normales y aún no se encuentran síntomas de hipotiroidismo.

La T_3 no sólo ejerce un efecto negativo directo sobre la síntesis de las subunidades α y β de la TSH, cuyos genes contienen elementos de respuesta a los receptores de hormona tiroidea, sino que modula también la expresión de los receptores hipofisarios de la TRH (TRH-R), hormona hipotalámica que regula tanto la secreción como la síntesis de TSH.

En casos de una deficiencia de hormonas tiroideas aumenta el número de TRH-R, disminuyendo en situaciones de hipertiroidismo. Aunque durante años no estuvo claro si el hipotálamo también interviene en la regulación del servomecanismo negativo entre hormonas tiroideas y secreción de TSH, su importante papel ha quedado claramente establecido en el adulto. En situaciones de hipotiroidismo hay un claro aumento del nivel de ARNm de la pro-TRH en los núcleos paraventriculares, y una disminución en el hipertiroidismo. Sin embargo, es muy probable que en fases tempranas del desarrollo, el efecto de las hormonas tiroideas sobre el hipotálamo no sea negativo, sino positivo, ya que estas hormonas son indispensables para la maduración anatómica y funcional de esta parte del cerebro.

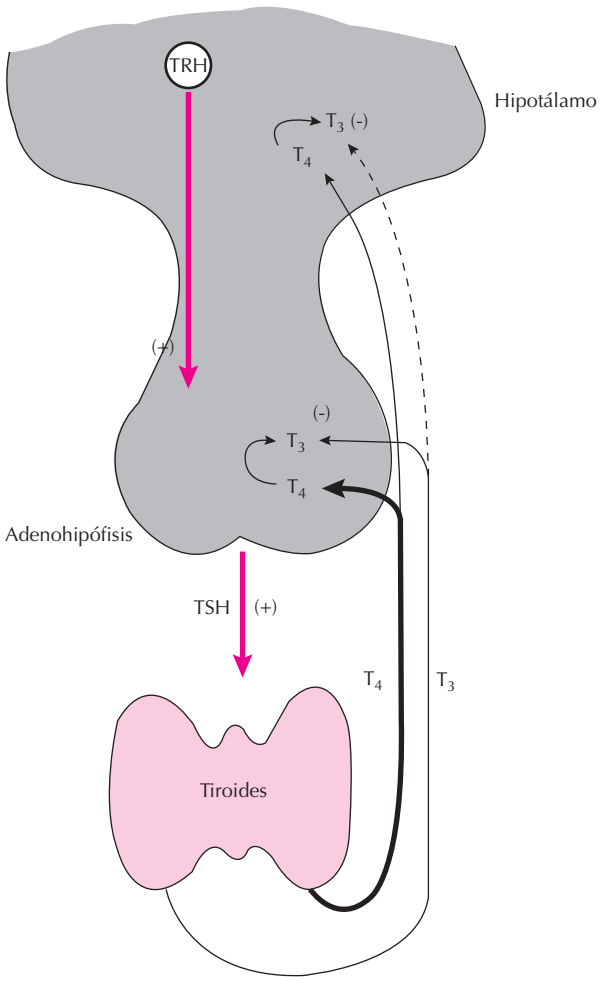


Figura 72.8. Regulación de la función tiroidea por mecanismos extrínsecos. Los componentes esenciales del sistema los constituyen las hormonas TRH, TSH y T_3. TRH y TSH ejercen un efecto estimulador, T_3 un efecto inhibidor. La T_4 procedente del plasma no es activa como tal, sino que tiene que desyodarse a T_3, siendo esta última la que interacciona con el receptor nuclear de la célula tirotropa. Otras hormonas y neurotransmisores pueden afectar al funcionamiento del sistema o alterar su punto de ajuste.

La hormona liberadora de tirotropina, o TRH, es un tripéptido (piro-glu-hist-prol-NH_2). Se encuentra en muchas estructuras cerebrales y en otros órganos (páncreas, por ejemplo), pero su concentración máxima se encuentra en el hipotálamo. De allí llega por los vasos portales hipotálamo-hipofisarios a las células tirotropas, en

cuya superficie hay receptores de membrana para TRH. El segundo mensajero no parece ser el AMPc, sino la cascada Ca^{2+}/fosfatidil-inositol. Se estimula tanto la secreción de TSH como su síntesis. Se considera que la función de la TRH es la de fijar el punto de ajuste (*set-point*) del servomecanismo negativo hipófisis-tiroides, actuando como una especie de termostato («tirostato»). En los casos de lesiones que han destruido los núcleos hipotalámicos productores de TRH, la secreción basal tónica de TSH disminuye, y bastan cantidades muy pequeñas de hormonas tiroideas para inhibir el sistema. Si hay un aumento de la secreción de TRH, como ocurre en la respuesta aguda al frío ambiental, aumentan las cantidades de hormonas tiroideas necesarias para frenar la secreción de TSH. Mediante cambios en la secreción de TRH se pueden inducir respuestas de la función tiroidea a estímulos, positivos o negativos, procedentes del mundo exterior, o producidos en el organismo por cambios metabólicos (ayuno, estrés, etc.), que requieran un súbito aumento, o disminución, de las cantidades disponibles de T_4 y T_3.

Otros factores hipotalámicos (dopamina, somatostatina, etc.) pueden ejercer efectos negativos sobre el sistema, pero sus efectos son de menor cuantía frente al estimulador de la TRH. Además de las hormonas tiroideas, otras hormonas (glucocorticoides, estrógenos) pueden afectar a la síntesis de TSH en la célula tirotropa, pero su papel es cuantitativamente muy inferior al ejercido por las hormonas tiroideas mismas.

Por último, aunque la TSH y la concentración intraglandular de I^- desempeñan los papeles más importantes en la regulación de la función tiroidea, ésta también puede ser modulada por varios neurotransmisores, incluidas las catecolaminas, la acetilcolina y diferentes péptidos.

Autorregulación tiroidea

El tiroides tiene la capacidad de regular la cantidad de I^- que capta y la cantidad de hormona que sintetiza, incluso en ausencia de TSH, ya que se observan efectos autorreguladores en el animal hipofisectomizado. El objetivo principal de los mecanismos de autorregulación tiroidea es el de minimizar los efectos de un aumento brusco de las disponibilidades de yodo. Si por administración aguda de este elemento las concentraciones circulantes se hacen 10-100 veces superiores a las habituales, se reduce la formación de AMPc en respuesta a la TSH, disminuyendo tanto la síntesis de Tg como su yodación. Este efecto se conoce como efecto Wolff-Chaikoff. La glándula normal puede «escapar» de este efecto inhibitorio, gracias a un servomecanismo negativo intratiroideo, que reduce el transporte activo del I^-. Es muy probable que intervengan varios lípidos yodados en algunas de las fases de autorregulación tiroidea ante un exceso de yodo, pero no en todas. El I^- intratiroideo disminuye por debajo de las concentraciones inhibitorias, y se alcanza una nueva situación de equilibrio en la que se secretan las mismas cantidades de hormona que antes del bloqueo. Por tanto, la glándula se autorregula evitándose el hipertiroidismo inicial por un exceso de yodo, y el hipotiroidismo subsiguiente que podría resultar de un bloqueo prolongado.

TRANSPORTE DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN SUERO

Vertidas al plasma, la T_4 y la T_3 son distribuidas por el torrente circulatorio a los distintos tejidos donde van a ejercer su acción. No circulan como yodoaminoácidos «libres», sino que son transportadas por proteínas específicas. No se trata de una unión por enlace químico, sino que se unen a las proteínas transportadoras por fuerzas de Van der Waals, habiendo entre la cantidad de T_4 (o T_3) «ligada» y la «libre» un equilibrio que obedece a la ley de acción de masas.

$$[T_4] + [\text{Proteína}] \leftrightarrow [T_4 - \text{Proteína}]$$

de donde $k = [T_4 - \text{Proteína}] / [T_4]\,[\text{Proteína}]$

La proporción «libre» de la hormona respecto a su concentración total será tanto menor cuanto mayor sea la constante de afinidad (k) de la proteína transportadora por la hormona, y la concentración de dicha proteína.

Hay diferencias muy notables entre las especies animales. Dentro de una misma especie, la cantidad de una determinada proteína transportadora puede variar dependiendo de la edad y del género, de otras hormonas y de factores farmacológicos. Las mejor estudiadas son las proteínas específicas humanas. Se denominan según sus características de migración electroforética (Figura 72.9). La globulina de unión a tiroxina (TBG, *thyroxine-binding globulin*) migra entre las globulinas séricas α_1 y α_2. Es la que tiene mayor afinidad por la T_4, de 1010 M-1, y transporta un 70% de esta yodotironina. La TTR (transtiretina), denominada anteriormente TBPA (*thyroxine-binding prealbumin*) por su migración electroforética, tiene una afinidad por la T_4 bastante menor que la TBG. Transporta un 10% de la T_4. La albúmina tiene una afinidad por la T_4 menor que la TBG y TTR, pero gracias a su alta concentración en suero, transporta un 20% de la T_4. Las tres proteínas tienen bastante menor afinidad por la T_3 que por la T_4. También se ha estudiado el transporte de la T_4 y T_3 por las lipoproteínas, de las cuales las más importantes como transportadoras de T_4 y T_3 son las HDL, sobre todo las fracciones de más alta densidad.

La TBG se sintetiza en el hígado y su única función conocida es la de transportar las hormonas tiroideas. La TTR no sólo transporta las hormonas tiroideas, sino que forma un complejo con la proteína transportadora de retinol, por lo que también participa en el transporte de la vitamina A. El transporte de T_4 y T_3 por TTR no se ve afectado por la asociación de la TTR con cantidades diferentes de la proteína transportadora de retinol. La TTR no sólo se sintetiza en el hígado, sino también en las células de los islotes pancreáticos y en las células epiteliales del plexo coroideo, la retina y el saco vitelino.

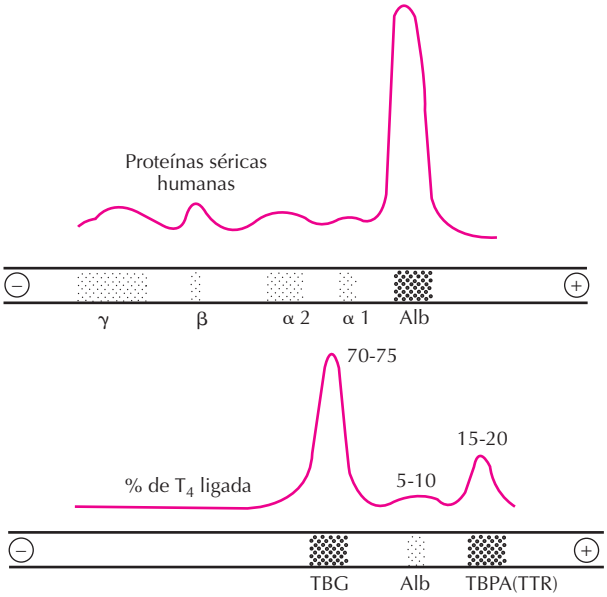


Figura 72.9. Panel superior: distribución de las diferentes proteínas del suero humano, después de su separación por electroforesis sobre papel, tras tinción con azul de bromofenol. Panel inferior: Distribución de T_4 radiactiva, añadida al suero humano en cantidades traza, y su localización por autorradiografía. Se indica el porcentaje de T_4 radiactiva que migra con TBG (*thyroxine-binding globulin*), albúmina y TBPA (*thyroxine-binding prealbumin*). Inspirado en un esquema de Greenspan y Rapaport. (En: *Basic and Clinical Endocrinology*. Greenspan FS (ed.). Appleton and Lange, East Norwalk, Connecticut, 1991; 188-246.)

La albúmina transporta muchas moléculas hidrófobas pequeñas. Tiene un lugar de unión fuerte para la T_4 y T_3 y otros cinco o más lugares de unión débil.

Aunque el lugar principal de unión liga a la T_4 con mayor afinidad que la T_3, los demás lugares de unión ligan a ambas yodotironinas con afinidades parecidas. Por su alta concentración en la circulación transporta una buena parte de la T_4 y T_3 circulantes. Ninguna de las proteínas transportadoras es esencial para que las hormonas tiroideas ejerzan su acción, pero sí desempeñan un importante papel en la fisiología tiroidea, al minimizar las consecuencias de los cambios bruscos de la actividad de la glándula, y al facilitar el mantenimiento de un aporte regular y constante de hormonas a los tejidos.

Como resultado de las interacciones de las tres proteínas con la T_4, la hormona se transporta en su mayor parte en forma «ligada», siendo la proporción que circula «libre» menor del 0.05% de la T_4 circulante total. Las tres proteínas tienen bastante menor afinidad por la T_3 (Tabla 72.1). La TBG, por ejemplo, tiene una afinidad por la T_3 que es 20 veces más baja que para la T_4.

La proporción de la T_3 transportada por las diferentes proteínas es del 38%, aproximadamente, para la TBG, 27% para la TTR y 35% para la albúmina. Debido a las afinidades menores de estas proteínas por la T_3, la proporción de esta yodotironina que circula en forma «libre» es más alta (0.41%) que la de la T_4 «libre». Las concentraciones normales de T_4 total en suero humano (Tabla 72.2) varían entre 50 y 120 ng/mL (5-12 μg/dL), y las de T_3 entre 0.65 y 1.70 ng/mL, casi 100 veces más bajas. Pero las fracciones «libres» varían entre 8 y 18 pg/mL para la T_4, y 3.5 y 6.5 pg/mL para la T_3, mucho más parecidas entre sí que las «totales».

Las concentraciones y afinidades de las proteínas transportadoras son determinantes importantes de las concentraciones séricas totales, especialmente en el caso de la T_4. En individuos con un defecto congénito de TBG, las concentraciones de T_4 y T_3 totales son mucho más bajas que en individuos normales, pero se mantienen normales tanto las concentraciones de T_4 y T_3 «libres» como el estado metabólico de los individuos afectados. Lo contrario ocurre en individuos con hiperalbuminemia congénita, que tienen concentraciones de T_4 totales en el rango de enfermos hipertiroideos.

También en ellos la T_4 «libre» es normal y son eutiroideos. En la mujer normal las concentraciones de TBG aumentan durante los primeros meses de embarazo, debido a un efecto de los estrógenos sobre la síntesis hepática

Tabla 72.1. Características de las proteínas transportadoras de T_4 y T_3 en el suero humano normal a 37 °C

	TBG	TTR (TBPA)	Albúmina
K de asociación (M^{-1})			
KT_4	1×10^{10}	Sitio 1: 7.0×10^7 Sitio 2: 6.7×10^5	Sitio 1: 7.0×10^7 Sitios 2-6: 4.8×10^4
KT_3	4.6×10^8	Sitio 1: 1.4×10^7 Sitio 1: 1.0×10^5	Sitio 2: 5.5×10^5 Sitios 2-6: 6.9×10^3
Concentración mg/dL	1.5	25	4200
% de hormona que liga			
T_4	68	11	20
T_3	80	9	11

Tabla 72.2. Concentraciones de T_4 Y T_3 totales y «libres» en suero humano

	Total	«Libre»
T_4	5.0-12.0 μg/dL 60-150 nmoles/L	0.80-1.80 ng/dL 10-22 pmoles/L
T_4	65-170 ng/dL 1.0-2.7 nmoles/L	0.35-0.65 ng/dL 5.0-10.0 pmoles/L

de dicha proteína y su degradación. Al disminuir la T_4 «libre» como consecuencia del aumento de la proteína transportadora de máxima afinidad, disminuye el freno hipofisario y hay un aumento transitorio de la secreción de TSH y de la actividad secretora del tiroides. Se llega a un nuevo equilibrio, con normalización de la T_4 «libre» a costa de un aumento de la T_4 total (Fig. 72.10). Hay otras hormonas y sustancias que influyen en la concentración sérica de TBG o en su afinidad por las yodotironinas, y en general la actividad secretora de la glándula se ajusta al cambio, aumentando o disminuyendo las concentraciones totales de las yodotironinas, de forma que la fracción «libre» y el estado metabólico se mantienen normales.

Con el transcurso de los años se ha ido sustituyendo la medida de las concentraciones totales de T_4 y T_3 por las de las hormonas «libres».

METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Para que las hormonas tiroideas secretadas por la glándula puedan ejercer sus efectos en los tejidos, tienen que penetrar en las células. La regulación de la entrada de las hormonas tiroideas desde la circulación sanguínea a las diferentes células del organismo sigue siendo un campo de investigación lleno de lagunas y contradicciones. Éstas pueden deberse, en gran parte, a que no haya un único mecanismo de entrada a diferentes tipos de células, sino mecanismos específicos para cada yodotironina y para diferentes tejidos y circunstancias fisiológicas o patológicas. No se ha aclarado de forma definitiva si hay o no mecanismos de transporte específicos, y los hallazgos obtenidos hasta la fecha sugieren que éstos pueden ser

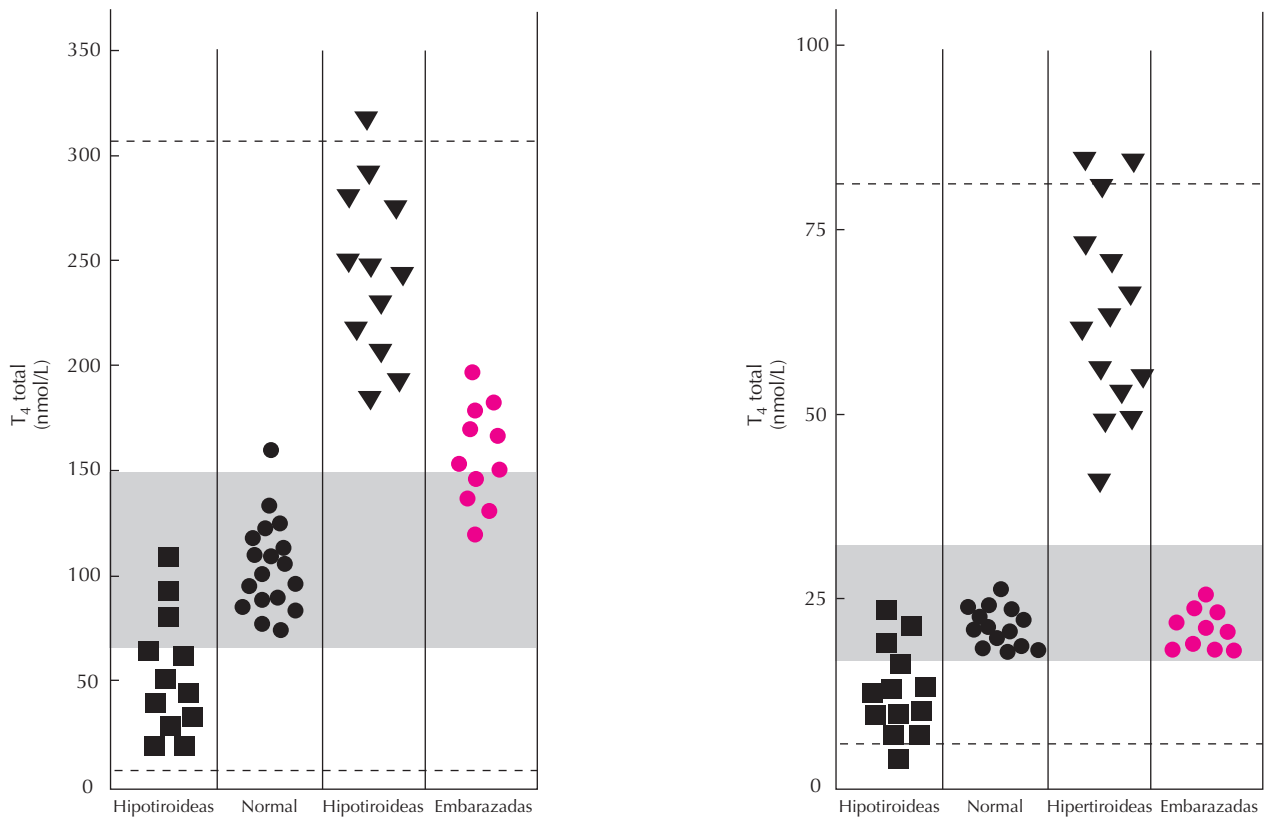


Figura 72.10. Comparación de las concentraciones de T_4 total y de T_4 libre en suero de mujeres normales, hipertiroideas e hipotiroideas, y de mujeres normales embarazadas. Las concentraciones de T_4 en suero de embarazadas normales son, en su mayoría, superiores a las de mujeres no embarazadas, debido al aumento de las concentraciones de TBG. Cuando se determina la concentración de T4 «libre», se observa que en la mujer embarazada se mantiene dentro del rango de la normalidad. Datos de Obregón y cols. (*Clin Chem* 1981; 27:149-152).

diferentes para distintos tejidos, y diferentes para las dos yodotironinas.

En hepatocitos de rata, por ejemplo, hay un sistema de transporte para T_4 y rT_3 dependiente de ATP, mientras que la T_3 sería transportada por otro sistema, pero esto no es necesariamente así para otros tipos celulares.

Recientemente se ha clonado un transportador específico muy activo presente en hígado, corazón, riñón y cerebro. El transportador, denominado MCT8, pertenece a la familia de los transportadores de ácidos monocarboxílicos.

Vías de metabolización

La T_4 y la T_3 de los tejidos pueden ser metabolizadas por diferentes vías, tal y como se ilustra en el esquema de la Figura 72.11. Se pueden formar glucurón- y sulfatoconjugados de T_4 o T_3, por reacción con el hidroxilo del grupo fenilo. También pueden sufrir desaminación o descarboxilación en la cadena de la alanina de modo similar a otros aminoácidos, formándose sus derivados acéticos (Triac y Tetrac) y propiónicos (Triprop y Tetraprop), respectivamente. La descarboxilación, catalizada por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, da lugar a compuestos denominados tironaminas, que podrían mediar efectos no genómicos de las hormonas tiroideas.

La formación de glucuroconjugados y sulfatoconjugados de T_3 y T_4 tiene lugar principalmente en el hígado y el riñón; en el caso del hígado son excretados por la bilis al intestino, en donde son hidrolizados, volviendo a ser absorbidos como T_4 y T_3, o excretados como tales conjugados por las heces. En circunstancias normales esta circulación enterohepática es relativamente poco importante en el ser humano, pero sus alteraciones pueden influir de forma notable en la economía tiroidea. Así, en pacientes con alteraciones de la reabsorción o del tránsito intestinal puede haber una importante pérdida de hormonas por las heces, que tiene que ser compensada por un aumento de la actividad tiroidea. La disminución de las hormonas tiroideas circulantes durante el tratamiento del hipertiroidismo puede acelerarse combinando los antitiroideos con colestiramina.

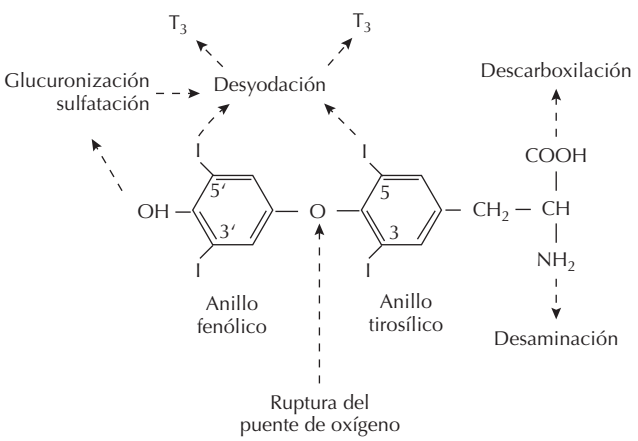


Figura 72.11. Vías principales de metabolización de la tiroxina.

Desyodación en «cascada»

La vía cualitativamente y cuantitativamente más importante de metabolización de T_4 y T_3 es la desyodación progresiva y «en cascada» de la molécula, tal y como se ilustra en la Figura 72.12. La pérdida de un átomo de yodo en el anillo fenólico «externo» (posición 5′) de la T_4 da lugar a la formación de T_3; su pérdida en el anillo «interno» (posición 5) da lugar a la formación de rT_3. En el primer caso se trata de una reacción de activación, ya que una molécula con pocas probabilidades de llegar a interaccionar con el receptor (T_4) se transforma en otra molécula (T_3) con 10-20 veces más probabilidades de dar lugar a un efecto biológico. Esta reacción representa el eslabón final de la biosíntesis de la mayor parte de la T_3 de que dispone el organismo, pues la cantidad que así se forma representa un 80%, o más, de la que necesita al organismo, mientras que la T_3 sintetizada y secretada como tal por el tiroides representa menos del 20% del total.

En el caso de que la T_4 se desyode en posición 5 con formación de rT_3, se impide esta activación. Se trata de una inactivación de la T_4, ya que la afinidad de la rT_3 por el receptor nuclear es inferior a la de la T_4. Por lo tanto, si se impide la desyodación de la T_4 en posición 5′, sus efectos hormonales casi se anulan. Esto se ilustra con los datos experimentales resumidos en la Figura 72.13. En ratas tiroidectomizadas, la síntesis de hormona de crecimiento (GH) hipofisaria es muy baja, ya que uno de los efectos directos de las hormonas tiroideas es la activación del ARNm de la GH. Si a estas ratas se les administra una dosis fisiológica de T_4, se observa un rápido aumento del contenido hipofisario de GH. Sin embargo, no se trata de un efecto directo de la T_4, sino de la T_3 generada por desyodación de T_4 en posición 5′. Si a las ratas tiroidectomizadas inyectadas con T_4 se les administra previamente ácido iopanoico, que es un inhibidor potente de la desyodación de la T_4 a T_3, el efecto de la dosis de T_4 sobre la GH hipofisaria disminuye drásticamente.

En la actualidad se acepta que la T_4 pueda considerarse como una *prohormona*, y no como la forma hormonal activa, al menos para aquellos efectos que derivan de su interacción con el receptor nuclear. Su eficacia es muy baja si se impide su desyodación a T_3. Sin embargo, no debe extrapolarse este concepto a aquellos efectos que puedan derivar de la unión a otros receptores (de membrana, mitocondriales, etc.) peor definidos por el momento, ya que se desconocen sus afinidades relativas por las dos yodotironinas.

Las reacciones de monodesyodación de la T_4 no ocurren al azar. Se han caracterizado tres desyodasas (5′D-I, 5′D-II y 5D, llamadas también DI, DII y DIII) capaces no sólo de catalizar la desyodación de T_4, sino la de las otras yodotironinas menos yodadas. Dichas desyodasas se dife-

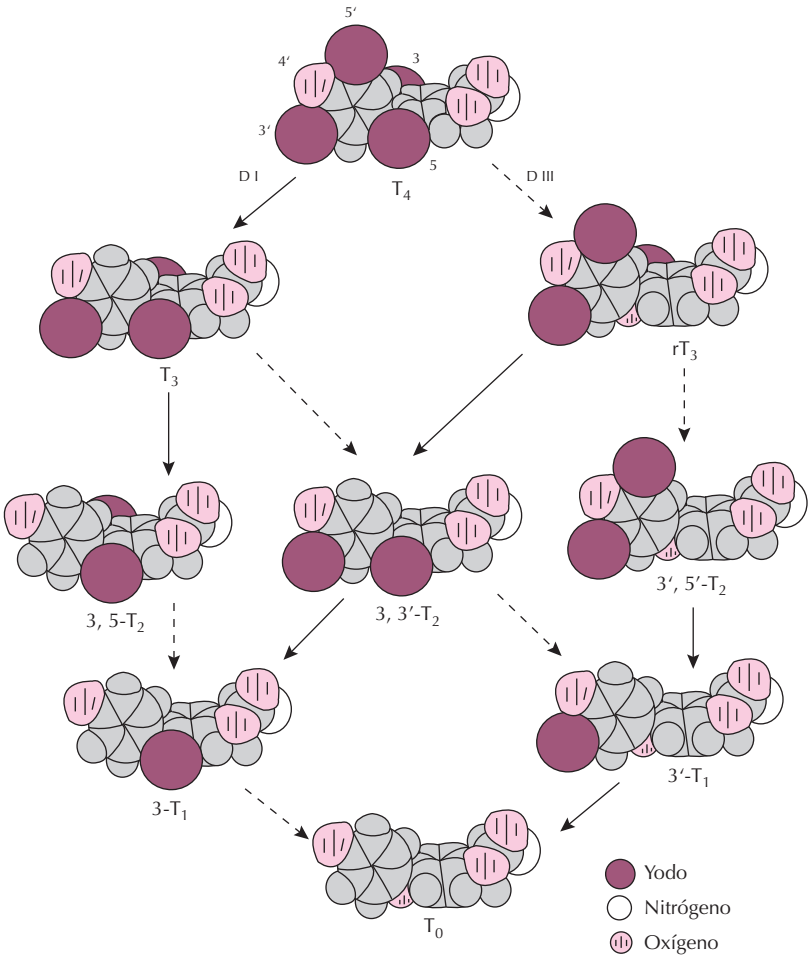


Figura 72.12. «Cascada» de desyodación de la tiroxina, hasta la formación de tironina exenta de yodo. La desyodación de un átomo del anillo fenólico (5′) con formación de T_3 constituye un proceso de paso de la T_4 a una forma con mucha mayor afinidad por el receptor nuclear, considerándose por ello un proceso de activación. La pérdida de un átomo de yodo del anillo tirosílico (5), con formación de rT_3, da lugar a un metabolito que no tiene actividad tiromimética, por lo que esta vía conduce a «inactivación» (sobre todo si se considera que la rT_3 puede además inhibir la actividad de la enzima DI, que genera T_3 a partir de T_4). Modificado a partir de un esquema de Leonard y Köhrle (en: *Werner and Ingbar's The Thyroid.* Braverman LE, Utiger RD (eds.) Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, PA, 1996; 125-161).

rencian entre sí por los tejidos en las que predominan, su preferencia por el sustrato, sus requerimientos de cofactores, sus características cinéticas y la sensibilidad a diferentes inhibidores. Su actividad puede variar de forma opuesta ante el mismo estímulo fisiológico o patológico. Algunas de sus características se resumen en la Tabla 72.3. La enzima DI no sólo es capaz de catalizar las desyodaciones en 5′ (en el anillo fenólico, externo), sino que también es capaz de desyodar en el anillo interno, sobre todo tratándose de los sulfatos de T_3. Se atribuye a la DI la generación hepática de la mayor parte de la T_3 circulante, aunque en el ser humano la DI y la DII contribuyen cada uno aproximadamente al 50% de la T_3 generada a partir de T_4. La enzima DII sólo desyoda en posición 5′D. La DII es de gran importancia en el sistema nervioso central, la adenohipófisis y en el tejido graso marrón, aunque también se ha descrito en algunos otros tejidos, como la zona basal (materna) de la placenta, la glándula pineal, la piel, etc. La enzima DIII sólo desyoda en el anillo interno y se encuentra en el SNC, la piel y la placenta. Su actividad es muy importante en los estadios tempranos de desarrollo. Se ha sugerido que su papel podría ser el de proteger a los tejidos de concentraciones excesivas de T_3 durante etapas tempranas del desarrollo cuando los mecanismos hepáticos de destoxificación no están aún establecidos.

Las tres desyodasas han sido clonadas recientemente. Pertenecen a una familia de selenoproteínas con alta homología entre ellas, sobre todo en la región del centro catalítico de la enzima, que contiene una selenocisteína. El aminoácido selenocisteína está codificado por el codón UGA, es decir, un codón de terminación. Sólo la presencia de ciertos elementos SECIS presentes en el extremo 3′ no traducido del ARNm es capaz de convertir la señal de terminación UGA en el codón por el raro aminoácido sele-

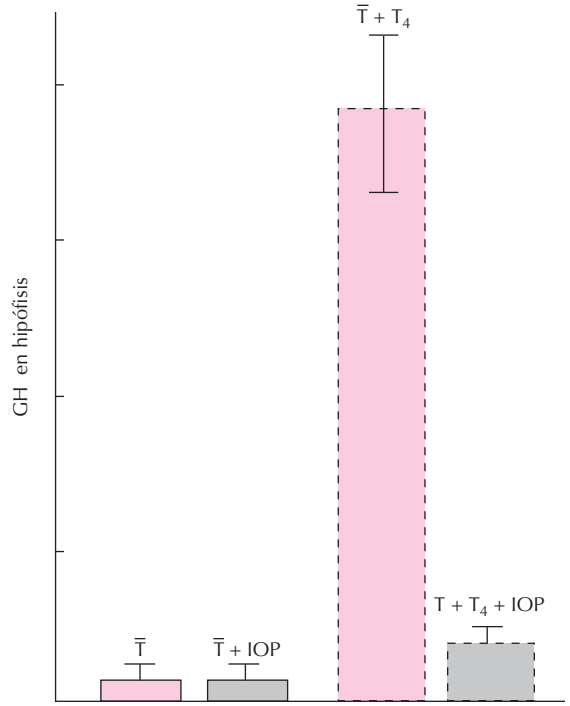


Figura 72.13. El contenido de hormona de crecimiento (GH) en hipófisis de ratas tiroidectomizadas ($\bar{T}$) está muy disminuido con respecto a ratas normales, ya que las hormonas tiroideas son necesarias para la activación del ARNm de la GH. Si a estos animales se les ha inyectado 24 horas antes una dosis única de 1.8 kg de T_4/100 g de peso, se observa un aumento del contenido hipofisario de GH. Si se inyecta ácido iopanoico (IOP) y T_4, se impide casi totalmente el efecto de la T_4 sobre la GH hipofisaria. Esto se debe a que el IOP es un potente inhibidor de la formación de T_3 a partir de T_4. Este experimento demuestra que no es la T_4, sino la T_3, que se forma *in vivo* a partir de ella, la que estimula la síntesis de GH. Aunque no se muestre en esta figura, si se inyecta a los animales T_3 e IOP, hay el mismo aumento de GH hipofisaria que con T_3 sola. Datos de Obregón y cols. (*Endocrinology* 1980; 106:1827-1836).

nocisteína. Esta forma de procesamiento es común a todas las selenoproteínas descritas hasta el momento (glutatión peroxidasa, o la proteína transportadora de selenio). Lo anterior explica que se encuentren bajas actividades de las desyodasas en las poblaciones donde hay una deficiencia grave de selenio.

Como ya se indicó, cada tipo de enzima responde de forma diferente ante un mismo estímulo. Así, por ejemplo, en el caso del hipotiroidismo disminuye la actividad DI en el hígado y el riñón, con lo que se forma menos T_3 a partir de T_4 y disminuyen las concentraciones de T_3 circulante, conservándose T_4, posiblemente para el cerebro y otros tejidos ricos en DII. En el cerebro, sin embargo, aumenta la actividad de la enzima DII y disminuye la DIII, por lo que aumenta la conversión de T_4 en T_3 y disminuye la desyodación de la T_3. El resultado es una concentración intracerebral de T_3 mucho más alta de la que se podría suponer por los bajos niveles circulantes de T_3. Esto puede resultar esencial en períodos de la vida en los que la T_3 es crucial para el desarrollo del cerebro, como ocurre durante la vida fetal y perinatal. Una misma enzima también puede regularse de forma opuesta en diferentes tejidos. Así, aunque la actividad DI está disminuida en el hipotiroidismo, se encuentra aumentada la DI del tiroides, ya que en el tiroides uno de los estímulos fisiológicos de la actividad DI es la TSH. En el hipertiroidismo ocurre lo contrario: aumentan las actividades DI del hígado y el riñón y DIII del cerebro, mientras que disminuye la DII del SNC. Existen tejidos en los que encontramos tanto actividad DI como DII, variando sus proporciones relativas con el hipotiroidismo: la DI de la adenohipófisis disminuye desde un 75% a un 20% de la actividad desyodasa total, mientras que la DII aumenta desde un 25% a un 80%.

Los ejemplos anteriores ilustran la importancia de estas vías de metabolización de la T_4 y la T_3. Mediante la regulación de la actividad de las diferentes enzimas, cada tejido puede adecuar la cantidad de la forma hormonal activa, la T_3, a los requerimientos de cada momento, y de forma individualizada para diferentes tejidos. La regulación de la actividad secretora de la glándula por el sistema TRH-TSH-tiroides permite la respuesta de todo el organismo a estímulos procedentes del mundo exterior o a determinados cambios metabólicos, aumentando o disminuyendo las cantidades de T_4 y T_3 asequibles a todos los tejidos. Pero mediante la regulación selectiva de la cascada de desyodación de la T_4 y la T_3 por la vía de «activación» o «inactivación» se superpone un sistema de regulación más individualizada y fina, que responde a las necesidades, a veces opuestas, de cada tipo celular ante una determinada situación.

EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Los efectos de las hormonas tiroideas se extienden prácticamente a todos los órganos y tejidos, y no sólo de vertebrados, sino incluso de invertebrados (p. ej., proceso de estrobilación en medusas). Sus mismas diversidad y ubicuidad dificultan su descripción. Los efectos que pueden describirse pueden ser diferentes según la especie animal, el grado de desarrollo del organismo, el tipo de tejido que se está considerando, el nivel de organización celular o subcelular, las dosis de hormona y los intereses del autor. Así, el biólogo destacará los espectaculares cambios que ocurren durante la metamorfosis de anfibios, cuando estas hormonas estimulan una secuencia sincronizada de sucesos en los que hay simultáneamente estimulación e inhibición de la síntesis de proteínas específicas, la desaparición de la cola y la aparición de extremidades anteriores y posteriores, todos los cambios bioquímicos necesarios para independizarse del medio acuático, incluida la conversión del amotelismo al ureotelismo. El médico prestará más atención a los numerosos cambios metabólicos y de desarrollo que se observan por falta o exceso de hormonas tiroideas en el ser humano. En situación de deficiencia se

Tabla 72.3. Algunas características que diferencian a las tres desyodasas de yodotironinas identificadas en la rata

	5′D-I (DI)	5′D-II (DII)	5-D (DIII)
Desyodación en el:	anillo fenólico (β) y tirosílico (α)	anillo fenólico (β)	anillo tirosílico (α)
Preferencia por sustrato	$rT_3 >> T_4 >> T_3$	$T_4 > T_3$	$T_3 > T_4$
K_m para T_4	1 μM (1-5 mM DTT)#	1 nM (20 mM DTT)	20 nM (20 mM DTT)
Inhibidores: ácido iopanoico	↓	↓	↓
propilitiouracilo	↓	=	=
Localización tisular	hígado, riñón, tiroides, pulmón, etc.	SNC, adenohipófisis, tejido graso pardo	SNC, placenta, piel, retina
Hipotiroidismo	↓ en hígado y riñón ↑ en tiroides	↑ en SNC	↓ en SNC
Hipertiroidismo	↑ en hígado y riñón	↓ en SNC	↑ en SNC
Ayuno	↓ en hígado y riñón	= en SNC	= en SNC

DDT: ditiotreitol, cofactor usado *in vitro*.

observa en adultos una debilidad general, aspecto edematoso, palidez de la piel, pérdida de pelo, bradicardia, intolerancia al frío, somnolencia, lentitud en los procesos mentales, etc., y en caso de deficiencia extrema coma mixedematoso seguido de muerte. Cuando la deficiencia se presenta durante el desarrollo fetal y neonatal por falta congénita de función tiroidea (hipotiroidismo congénito) o por deficiencia de yodo (cretinismo endémico), los cambios más llamativos son la deficiencia mental profunda y las alteraciones neurológicas irreversibles, así como el enanismo y la falta de maduración ósea. En los hipertiroideos predominan los cambios relacionados con un marcado aumento del consumo de oxígeno, metabolismo basal y termogénesis, pérdida de peso a pesar de hiperfagia, taquicardia, intolerancia al calor, insomnio, etc. Se puede decir en líneas generales que las hormonas tiroideas ejercen claros efectos morfogenéticos y un papel muy importante en los procesos de crecimiento, diferenciación y desarrollo; regulan a lo largo de la vida numerosos procesos metabólicos, como el consumo de oxígeno, la termogénesis, el balance mineral y la síntesis y degradación de proteínas, carbohidratos y lípidos.

Los cambios que se observan cuando faltan, o sobran, las hormonas tiroideas no reflejan necesariamente efectos *directos* de dichas hormonas sobre el fenómeno biológico que se está estudiando. Cuando se tiroidectomiza una rata joven, deja de crecer al cabo de cierto tiempo y se interrumpe el proceso de maduración ósea. Ambos procesos se normalizan con hormona tiroidea. Los efectos de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento longitudinal no se ejercen directamente sobre el hueso, sino que se deben, indirectamente, a un efecto en las células somatotropas de la adenohipófisis, en las que la T_3 activa de forma directa al gen de la GH, que contiene un elemento de respuesta a hormonas tiroideas. Como consecuencia, aumenta la secreción de GH, que a su vez estimula la de IGF 1. En cambio, los efectos sobre la maduración del hueso sí son directos, y pueden demostrarse en cultivos *in vitro*, por lo que el efecto final de las hormonas tiroideas, un crecimiento normal, es el resultado de acciones directas e indirectas. Lo mismo ocurre con los efectos de las hormonas tiroideas sobre las gónadas, parcialmente indirectos a través de sus efectos en la adenohipófisis y gonadotropinas, y en parte directos sobre el ovario y las células de Sertoli.

Algunos de los efectos indirectos los ejercen regulando no sólo la síntesis y/o secreción de otras hormonas y factores de crecimiento (p. ej., GH, insulina, gonadotropinas, factor de crecimiento nervioso, etc.), sino también el número de receptores para otras hormonas.

Así, por ejemplo, la interrupción del crecimiento de la rata tiroidectomizada no sólo se debe a la falta de síntesis de GH, sino también a una disminución de la secreción de insulina y del número de receptores hepáticos para la prolactina, hormonas ambas que en la rata también estimulan la producción de somatomedina.

El efecto observado puede ser la resultante final de varias acciones que se coordinan para una determinada función. Un ejemplo de esto es el efecto de las hormonas tiroideas en la termogénesis. En la estimulación de la termogénesis por hormona tiroidea interviene, al menos en parte, la bomba de sodio que opera a través de la ATPasa de membrana dependiente de Na^+/ K^+.

La energía para esta bomba procede de la hidrólisis de ATP a ADP, proceso en el que se desprende calor. La hormona tiroidea aumenta el nivel de la enzima de esta bomba, pero al mismo tiempo aumenta la actividad de la α-glicerofosfato deshidrogenasa, enzima que cataliza el intercambio de equivalentes reductores entre el citosol y el sistema mitocondrial de transporte de electrones. El resultado de esta doble estimulación es un aumento de termogénesis sin desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. La ATPasa de membrana dependiente de Na^+/K^+ también interviene en la acción termogénica de las catecolaminas, lo que ayudaría a comprender el sinergismo entre catecolaminas y hormonas

tiroideas en la acción termogénica del tejido graso pardo. Pero además, las hormonas tiroideas son necesarias para la estimulación de la termogénesis facultativa dependiente del tejido graso pardo. Esta termogénesis, que se produce por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, gracias a una proteína mitocondrial, la UCP (proteína/desacoplante), que funciona como un canal iónico, es estimulada de modo principal por la hiperactividad simpática y las catecolaminas, y las hormonas tiroideas son necesarias para el proceso de activación de la UCP por catecolaminas.

Resulta muy difícil dar una versión completa y resumida de los múltiples efectos de las hormonas tiroideas en el organismo y la mayoría de los autores lo hace refiriéndose a las manifestaciones de hipotiroidismo o de hipertiroidismo. Los efectos de la falta de o exceso de hormonas son extraordinariamente variados, afectan a la mayoría de los tejidos y en muchos casos son bifásicos. En aras de la simplicidad y aún a riesgo de cierta pérdida de rigor, los principales órganos o tejidos diana de las hormonas tiroideas son el SNC, hígado, riñón, músculo esquelético y cardíaco, tejido adiposo y hueso.

Las acciones metabólicas se ejercen principalmente a través del hígado y del tejido adiposo, donde estimulan la lipogénesis, mediante el control directo de la expresión de enzimas lipogénicas como la enzima málica y la sintetasa de ácidos grasos. La inducción de enzimas lipogénicas se amplifica tras las dietas ricas en carbohidratos. El exceso de hormona sin embargo, estimula la lipólisis.

Las hormonas tiroideas facilitan la contractilidad muscular, en parte mediante el control de la expresión de los genes que codifican la cadena pesada de la miosina. En el corazón contribuyen a que la relación entre las formas alfa y beta de cadena pesada de la miosina sea alta, lo que facilita la contractilidad cardíaca. También influyen en la relajación diastólica mediante el control de la expresión de la ATPasa sarcoplásmica dependiente de Ca^{2+} (SERCA). Un exceso de hormona produce taquicardia y arritmia. En el hueso, las dosis fisiológicas estimulan la actividad de osteoblastos, pero las dosis elevadas estimulan la de los osteoclastos, promoviendo la reabsorción ósea.

Las acciones sobre el sistema nervioso central son extremadamente importantes, especialmente durante el desarrollo. Actualmente se piensa que las hormonas tiroideas influyen en el desarrollo del cerebro humano al menos a partir del comienzo del segundo trimestre de gestación, etapa en la que aparecen los receptores de T_3. Se cree que, durante el desarrollo fetal, contribuyen tanto la hormona tiroidea de procedencia materna, especialmente durante la primera mitad de la gestación, como la de procedencia fetal, que alcanza progresivamente un mayor protagonismo a medida que avanza la gestación. Uno de los principales procesos regulados por la hormona tiroidea es la mielinización, mediante efectos en la diferenciación de oligodendrocitos y el control temporal de la expresión de los genes de mielina. En animales de experimentación se ha observado que las hormonas tiroideas son también importantes en procesos de migración neuronal en la corteza cerebral y el cerebelo, y en la maduración de muchas poblaciones neuronales, especialmente las neuronas piramidales de la corteza y el hipocampo, y las células de Purkinje del cerebelo. En neuronas piramidales controlan el número y la distribución de espinas dendríticas, lo que tiene un extraordinaria importancia en procesos de transmisión sináptica. En el caso de las neuronas de Purkinje, la hormona tiroidea es necesaria para la formación de su elaborado árbol dendrítico. La cóclea es otro órgano diana importante de hormona tiroidea, que contribuye a su morfogénesis y a la maduración y función de las células ciliadas.

MODO DE ACCIÓN

Actualmente se piensa que la mayor parte de las acciones de las hormonas tiroideas se ejerce a nivel genómico, mediante el control de la expresión de genes diana. Ejemplos de estos genes son, como hemos indicado anteriormente, los que codifican proteínas de la mielina en el sistema nervioso central, enzimas lipogénicas del hígado, cadenas pesadas de miosina en el músculo cardíaco y esquelético, hormona de crecimiento en la hipófisis, etc.

La regulación puede ser positiva, como en los casos citados, o negativa, como en el caso de la TSH y la TRH, en los que la hormona tiroidea inhibe la transcripción.

Estos efectos se deben a la interacción de T_3 con receptores situados en el núcleo celular. Los receptores son factores de transcripción que pertenecen a la gran familia de los receptores nucleares , dentro de la cual también se incluyen los receptores de esteroides, vitamina D, retinoides, productos metabólicos y una larga lista de proteínas similares pero de ligando aún no identificado, denominados receptores "huérfanos".

Los receptores de hormona tiroidea presentan afinidad sólo por T_3, de forma que es esta hormona la única yodotironina que posee acciones genómicas. Puesto que en gran parte la T_3 se origina a partir de T_4 mediante la acción de desyodasas, se puede considerar que la T_4 es una prohormona. Sin embargo, hay datos experimentales que apoyan la idea de que la T_4 posee actividad biológica *per se*, mediante la interacción con receptores de membrana que, por otra parte, no han sido aún identificados. Según estos datos, la T_4 estimularía la vía de las MAP quinasas induciendo fosforilación del receptor de T_3 y modulando de esta forma su actividad. Sin embargo, aún no se ha integrado esta hipótesis dentro del marco general de acciones fisiológicas de las hormonas tiroideas. Otra hipótesis reciente es la formación de compuestos denominados tironaminas, mediante descarboxilación de yodotironinas, que interaccionarían con receptores de membrana.

Con las salvedades apuntadas en el párrafo anterior, la hipótesis más extendida y aceptada de mecanismo de acción es la nuclear, que permite explicar a nivel molecular muchas de las acciones fisiológicas de las hormonas tiroideas. Los receptores de T_3 son proteínas monoméricas codificadas por dos genes, denominados alfa y beta, localizados en los cromosomas 17 y 3, respectivamente. Los productos de estos genes se denominan TRα y TRβ, y

poseen una estructura similar a la de otros receptores nucleares, distinguiéndose varios dominios funcionales. De ellos, los más importantes son el dominio de unión a ADN y el dominio de unión de ligando. Los genes alfa y beta dan lugar a varios productos proteínicos, que se diferencian entre sí por las secuencias de los diferentes dominios funcionales. Del gen alfa se originan TRα1, TRα2 y ΔTRα1 y ΔTRα2. De éstos, el único que une T_3 y ADN es TRα1, y por ello es el único receptor propiamente dicho producido por este gen. El resto de los productos se origina por mecanismos de *splicing*, dando lugar a formas que no se unen a ADN (ΔTRα1 y ΔTRα2) o no unen T_3 (TRα2, ΔTRα2) y cuya función no se conoce bien. El gen beta da lugar a tres productos que unen T_3 y ADN, denominados TRβ1, TRβ2 y TRβ3, y que, por lo tanto son receptores auténticos, y una forma truncada de ΔTRβ3, que no se une a ADN.

La expresión de las distintas formas de receptor es característica de determinados tejidos. Por ejemplo, la forma más abundante de cerebro, cerebelo y hueso es TRα1, mientras que en el hígado predomina TRβ1, al igual que en la cóclea. En el corazón las proporciones de TRα1 y TRβ1 son similares, mientras que en la hipófisis y la retina es más abundante TRβ2.

Los receptores de T_3 interaccionan con secuencias específicas de los genes regulados, denominadas elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE o THRE, *thyroid hormone-response elements*). Estas secuencias consisten generalmente en dos hexámeros repetidos de la secuencia AGGTCA separados por cuatro nucleótidos, aunque hay otras configuraciones posibles.

La unión del receptor de T_3 se realiza en forma de heterodímeros con el receptor de ácido 9-*cis*-retinoico, o RXR. La interacción del receptor en ausencia de la hormona, o aporreceptor, con esta secuencia, induce generalmente la represión de la expresión genética, mientras que la unión de la hormona al receptor unido a esta secuencia induce desrepresión seguida de activación de la expresión génica. Los fenómenos de represión y activación se deben a la interacción del receptor con proteínas denominadas correguladores. Éstas son de dos tipos: coactivadores y correpresores, y su mecanismo de acción consiste en inducir acetilación o desacetilación de la cromatina, respectivamente, mediante su actividad enzimática desacetilasa o acetilasa.

En ausencia de hormona, el complejo RXR-TR, unido a las secuencias TRE de los genes diana, forma un gran complejo proteico, con correpresores (SMRT y N-Cor), que a su vez se unen a desacetilasas de histonas (Sin3, HDAC), manteniendo la cromatina compacta y la transcripción reprimida. La unión de T_3 induce un cambio conformacional por el que se disocian los correpresores, y se forma un gran complejo coactivador (SRC-1) con proteínas que inducen acetilación de histonas (CBP/p300, pCAF), permitiéndose la transcripción.

Muchos de los conceptos actuales sobre la función fisiológica de las hormonas tiroideas y sus receptores derivan del análisis del fenotipo de animales deficientes en alguno de los subtipos de receptor. Los fenotipos observados están de acuerdo, en general, con la distribución de los receptores entre los distintos órganos. Así, la deleción de TRβ da lugar a un fenotipo similar al del síndrome de resistencia a hormona tiroidea, con incremento de TSH y hormonas tiroideas circulantes, y sordera, mientras que la deleción de TRα no produce las alteraciones neurales que se observan en el hipotiroidismo. Esto se debe a que, en gran medida, las alteraciones inducidas por el hipotiroidismo son debidas a la acción fuertemente represora del receptor TRα en ausencia de hormona.

En la membrana del timocito parece haber un verdadero receptor: pocos segundos después de unirse a la T_3, se observa una estimulación de la actividad adenilciclasa mediada por calmodulina, a lo que se atribuye el aumento en el transporte de azúcares que se observa en presencia de T_3. Asimismo, varios grupos han identificado un posible receptor para T_3 en la membrana interna de las mitocondrias. A la unión de la T_3 con este receptor se atribuyen los efectos de la hormona sobre diversos parámetros de actividad mitocondrial que llevan a un rápido aumento del consumo de oxígeno. Sin embargo, no se ha excluido que los hallazgos descritos puedan deberse a un aumento de los procesos de transcripción/transducción, por lo que aún no se ha demostrado definitivamente una relación directa entre la ocupación de este posible receptor mitocondrial por T_3 y el efecto biológico.

Sí hay abundantes pruebas de la presencia de un verdadero receptor en el núcleo. Desde los trabajos pioneros de Tata y Widnell realizados en la década de 1960 se sabe que la administración de hormonas tiroideas aumenta rápidamente la síntesis de ADN en núcleos hepáticos, resultados que sugerían que estas hormonas podrían actuar controlando la expresión génica. En 1972, Oppenheimer y su grupo demostraron la presencia en el núcleo de lugares de unión para T_3 de alta afinidad y capacidad limitada, que con el tiempo han ido cumpliendo todos los requisitos ya indicados para su aceptación como receptor hormonal específico.

Si se asigna un valor del 100% a la afinidad de la unión de la T_3 con el receptor nuclear, la afinidad por la T_4 es de un 10%, y por la rT_3 del 0.1%. El único metabolito con una afinidad comparable a la de la T_3 es el Triac (ácido triyodotiroacético). Sin embargo, cuando se inyecta *in vivo*, apenas se observan efectos biológicos de intensidad comparable a la obtenida tras la inyección de T_3. Esta discrepancia se ha atribuido a la rápida metabolización de este compuesto, por lo que el tiempo que permanece unido al receptor es cortísimo. La concentración del receptor nuclear varía entre 100 sitios de unión por célula, en tejidos poco sensibles a hormonas tiroideas, hasta 10 000 en las células de la adenohipófisis, muy sensibles a las hormonas tiroideas. Aunque no se llegó a conseguir su purificación hasta la homogeneidad, el receptor nuclear (identificado por sus características de unión) fue identificado como una proteína nuclear acídica, no histona, de un peso molecular de 47 000-57 000 D y coeficiente de sedimentación de 3.5 S. Su afinidad por la T_3 es del orden de $10 \times 10\ M^{-1}$.

Aunque haya muchas analogías con el receptor hormonal nuclear de los glucocorticoides, se diferencia fundamentalmente de éste por el hecho de que no se requiere la previa unión a un receptor citosólico para la unión de la T_3 al receptor nuclear. La consecuencia inmediata de esta unión es una interacción con secuencias específicas de ADN de genes sensibles a la hormona, controlando así positiva o negativamente su nivel de expresión. Entre las proteínas reguladas por T_3 mejor estudiadas están las siguientes: se estimulan la GH, la cadena pesada de α-miosina, enzima málica, Spot 14, Spot 11 (proteínas involucradas en la estimulación de la lipogénesis); se inhiben la β-TSH, la α-TSH, la cadena pesada de β-miosina, la fibronectina. De entre los diferentes mecanismos que pueden llevar a la acumulación de ARNm citosólico, hay dos que están involucrados en la inducción de la síntesis de proteínas por la hormona tiroidea: la estimulación de la actividad transcripcional y la estabilización del ARNm. El primero de estos mecanismos se ha demostrado en los efectos sobre la síntesis de GH, y la supresión de la síntesis de TSH o la síntesis de la proteína citosólica «Spot 14».

Estructura y diversidad de los receptores de T_3

Uno de los mayores problemas que hubo durante años para la correcta caracterización del receptor nuclear de hormona tiroidea fue la falta de éxito en su purificación, lo que impidió la determinación de su estructura primaria y la identificación del gen que lo codifica. Los notables avances de los últimos años se deben a la resolución de este escollo por una vía no prevista. A mediados de los años setenta, los grupos de Björn Vennström en el EMBL (Laboratorio Europeo de Biología Molecular, Heidelberg) y de Ronald H. Evans en el Instituto Salk (La Jolla, California) estaban interesados, por motivos distintos, en la clonación del homólogo celular del oncogén v-erbA. Este oncogén está presente en el genoma del virus de la eritroblastosis aviar y contribuye, junto con el oncogén v-erbB (que codifica una forma truncada del receptor de EGF), al desarrollo de eritroblastosis y sarcomas en pollos. Como se sabe, los oncogenes presentes en el genoma de los retrovirus son formas alteradas de genes celulares normales, o protooncogenes, que poseen un papel importante en la proliferación y/o la diferenciación celular. De aquí el interés en clonar el homólogo celular del oncogén v-erbA. Ambos grupos publicaron simultáneamente en 1976 que el homólogo celular de dicho oncogén (c-erbA) codifica una proteína que podría ser un receptor de T_3. Efectivamente, el producto de dicho gen era una proteína de peso molecular 50 000-55 000, con características fisicoquímicas y afinidades por la T_3 y análogos estructurales comparables a las descritas anteriormente para dicho receptor. La secuencia de aminoácidos de esta proteína, deducida de la secuencia de nucleótidos del ADNc, demostró regiones homólogas a los receptores nucleares de esteroides (glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, progesterona), ácido retinoico y vitamina D, por lo que en la actualidad se habla de la «superfamilia» de receptores nucleares de hormona tiroidea y esteroides. Se muestra en la Figura 72.14 un

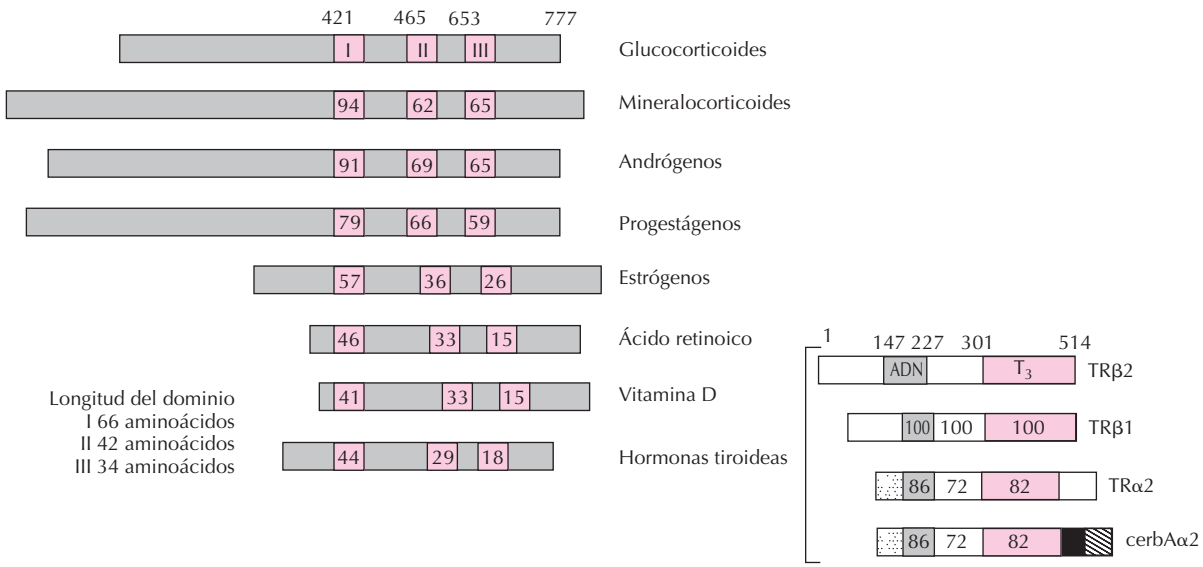


Figura 72.14. Homología de secuencia de aminoácidos de receptores nucleares de la superfamilia de receptores de esteroides y hormonas tiroideas. Los números indicados para cada dominio I, II o III indican el grado de homología, tomando como referencia la secuencia del receptor de glucocorticoides. En el caso de los receptores de hormonas tiroideas, se indican las homologías de las secuencias de aminoácidos de los dominios de unión a ADN y de unión a T_3, tomando como referencia las del receptor TRβ2. El c-erbA α2 presenta cambios en la secuencia de aminoácidos próximos al dominio de unión de T_3 que impiden esta unión; por lo tanto, no es un verdadero receptor de hormonas tiroideas. Inspirado en esquemas de O'Malley (*Mol Endocrinol* 1990; 4:363-369) y Lazar y Chin (*J Clin Invest* 1990; 86:1777-1782).

esquema que ilustra la homología de secuencias de aminoácidos de varios miembros de dicha superfamilia.

En pocos años se ha demostrado que no hay un único receptor nuclear para T_3 (TR, *thyroid hormone receptor*), sino que incluso para una misma especie animal se encuentran múltiples ARNm que codifican proteínas diferentes que cumplen los criterios para ser consideradas TR. Estas proteínas son productos de dos genes distintos, α y β, localizados en distintos cromosomas (en el genoma humano, el gen α se localiza en el cromosoma 17 y el β en el cromosoma 3). A su vez, los productos de estos genes no son únicos, habiéndose identificado varias isoformas. En mamíferos, el gen α da lugar a dos isoformas generadas por *splicing* alternativo del producto primario de transcripción, denominadas TRα1 y TRα2. Estas dos moléculas difieren en el extremo carboxilo terminal, de forma que TRα2 es incapaz de unir hormona, no siendo por tanto un verdadero receptor de ésta, y se comporta, además, como un antagonista débil de los auténticos receptores. El gen β da lugar a dos formas distintas, TRβ1 y TRβ2 (Fig. 72.14), que difieren exclusivamente en la región aminoterminal. La estructura de estas proteínas, incluidos los demás receptores nucleares, es de tipo modular, distinguiéndose varios dominios funcionales: a) la región aminoterminal, que posee una función moduladora de la transcripción independiente del ligando; esta región es muy variable, sin homología entre los distintos receptores; b) la región de unión a ADN, que presenta una estructura en forma de «dedos de zinc», con diversas propiedades: por un lado es capaz de reconocer secuencias específicas en el ADN y, por otro, desempeña un papel, junto con la región de unión a hormona, en la dimerización de receptores. Esta región ofrece un alto grado de conservación entre los distintos receptores; c) la región bisagra, que une la región de unión a ADN con la región de unión a hormona; d) la región de unión a hormona en la que también existe una función importante de dimerización, por medio de estructuras denominadas «cremalleras de leucina».

La distribución y regulación fisiológica difiere para cada una de las distintas formas de receptor. El gen TRα humano se expresa en numerosísimos tejidos y su expresión está regulada a la baja (*down-regulation*) en muchos de ellos, pero no en el cerebro. El ARNm de TRβ1 se expresa en muchos tejidos, mientras que el de TRβ2 sólo se expresa en cantidades significativas en la adenohipófisis, aunque también se expresa débilmente en el hipotálamo durante el desarrollo y muy precozmente en estructuras del oído interno que van a dar lugar a la cóclea. La forma TRα1 es abundante en el cerebro desde etapas precoces del desarrollo, mientras que el TRβ1 va aumentando progresivamente hasta llegar a niveles muy altos en períodos cruciales del mismo. En el hígado predomina la forma TRβ1 sobre la TRα1, mientras que en el corazón la concentración de TRα1 es similar o mayor que la de TRβ1, lo que es importante para comprender los síntomas que presentan los pacientes con resistencia a la hormona tiroidea.

En todos los casos descritos hasta la fecha, este síndrome se debe a alteraciones de TRβ; por tanto, las manifestaciones clínicas, a veces contradictorias, dependerán de la proporción relativa de receptores α y β de cada tejido. En la hipófisis, al predominar las formas β existirá un incremento de TSH, con aumento de T_4 y T_3 circulantes, que tendrá una repercusión distinta en el hígado que en el corazón. En el hígado, habrá tendencia a manifestaciones típicas de hipotiroidismo, parcialmente compensado por la presencia de pequeñas concentraciones de TRα; en el corazón, al existir una concentración relativa alta de esta isoforma, el aumento de hormona tiroidea circulante producirá taquicardia típica del hipertiroidismo.

Interacción de los receptores de T_3 con los genes regulados

Los estudios llevados a cabo con las diferentes formas de TR que han sido identificadas por técnicas de biología molecular han llevado a una descripción más completa de los mecanismos por los que la T_3 actúa sobre la expresión de genes regulados. Un TR verdadero no sólo tiene que ser capaz de ligar T_3 con alta afinidad y baja capacidad, sino que tiene que ser capaz de unirse a un dominio específico del ADN (THRE) de sus genes diana.

La zona del TR que interacciona con el ADN del gen sensible a hormona tiroidea reconoce una secuencia específica, o THRE, que puede conferir a otros genes insensibles la capacidad de responder a las hormonas tiroideas (Fig. 72.15). Estas secuencias constan de un motivo simple, el hexámero AGGTCA, que se presenta repetido, formando distintas configuraciones. La más común es la denominada «repetición directa» (*direct repeat,* o DR), que consiste en dos secuencias AGGTCA separadas por un cierto número de nucleótidos espaciadores. Esta organización de los elementos de respuesta también la presentan los receptores nucleares de ácido retinoico (RXR) y de vitamina D_3 (VDR). La especificidad de reconocimiento no depende de la secuencia en sí, sino del número de nucleótidos intercalados entre las dos repeticiones del hexámero (3 para VDR, 4 para TR y 5 para RXR). La secuencia básica puede estar también organizada en forma de palíndromo (AGGTCA-TGACCT), llamado también «repetición invertida». También existe el tipo «repetición evertida» (ER: TGACCT-AGGTCA), presente frecuentemente en genes regulados por T_3, con los dos hemisitios separados por 6 nucleótidos (ER6). Todas estas secuencias son capaces de conferir regulación por T_3 y sus receptores cuando se colocan en la vecindad de un promotor génico.

Proteínas asociadas al receptor de T_3

El receptor de T_3 se une al ADN en forma de dímeros, pudiendo ser homo- o heterodímeros. La unión al ADN como homodímeros es inestable y sólo tiene lugar en ausencia de la hormona; en ensayos celulares de activación génica, la formación de homodímeros provoca represión basal de la transcripción. La adición de T_3 al sistema rompe dicha unión homodimérica favoreciéndose la formación

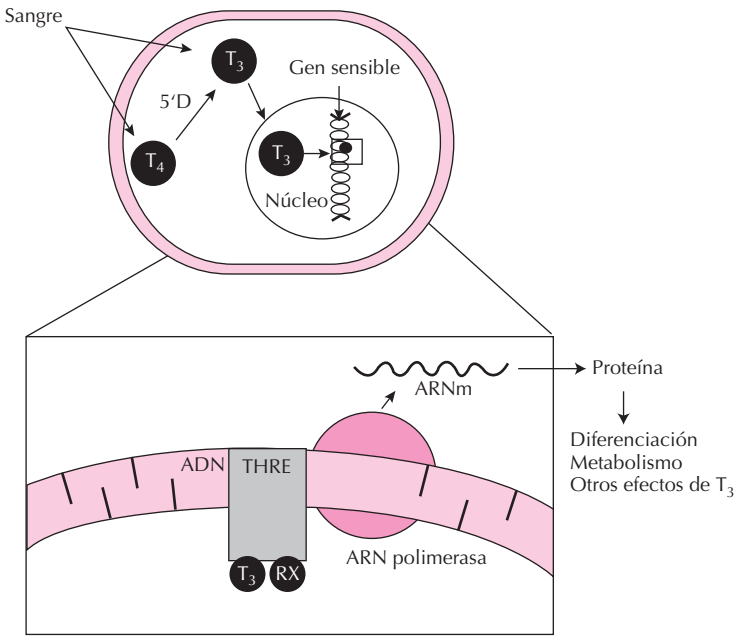


Figura 72.15. Representación esquemática del mecanismo de acción de hormonas tiroideas a través del receptor nuclear TR. La T_3 procedente del torrente circulatorio como tal, o previa generación intracelular a partir de T_4, llega al núcleo. En éste se une al TR, que reconoce una secuencia específica del ADN de un gen sensible a hormonas tiroideas, o THRE. Como consecuencia de la interacción entre T_3, TR y THRE, se activa la ADN polimerasa tipo II, con lo que a su vez se activa la transcripción del gen. El ARNm a su vez se traduce en una proteína específica que activa (o inhibe) un proceso biológico específico dependiente de hormonas tiroideas, relacionado con diferenciación, metabolismo, etc. La ocupación del THRE por c-erbA _2, por ejemplo, al que no puede unirse la T_3, impediría la acción de la T_3. Lo mismo ocurriría ante una mutación puntual en TRβ1 o TRβ2 que interfiere en su unión a T_3 o al THRE.

de heterodímeros con otras proteínas, denominadas genéricamente TRAP (*thyroid hormone receptor-associated proteins*). La más importante de estas proteínas es RXR (denominada así porque cuando se descubrió se sabía que era un receptor de un retinoide no identificado, o «X») que luego fue identificado como el receptor del ácido retinoico 9-*cis*. La RXR forma también heterodímeros funcionales con otros receptores, como los de ácido retinoico holo-*trans* (RXR-RAR), con los de vitamina D_3 (RXR-VDR) y con otras moléculas de estructura similar, como los factores de transcripción COUP-TF o NGFI-B. El complejo activo es pues RXR-TR, uniéndose a los hemisitios del THRE de forma que el TR se coloca en posición más proximal al promotor del gen. En los heterodímeros RXR-TR el 9-*cis*-RA no posee ningún papel, no pudiéndose unir a RXR debido a impedimentos estéricos del heterodímero.

Además de RXR, hay otras proteínas que son necesarias para que se produzca la activación génica en respuesta a T_3. Son proteínas que actúan de puente entre el heterodímero y la maquinaria transcripcional básica (formada por la *TATA-binding protein*, factores asociados y la ARN polimerasa II) y que poseen una actividad correpresora o coactivadora. La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha son compatibles con el siguiente modelo: en condiciones basales, en ausencia de hormona, el TR, bien en forma de homodímero, bien en forma de heterodímero con RXR, está unido a los TRE de los genes regulados por hormona tiroidea, reprimiendo la actividad transcripcional de dichos genes. En dicha represión desempeña un papel importante un grupo de moléculas denominadas correpresores (N-Cor y SMRT), que actúan de puente entre el TR y la maquinaria basal de transcripción. La unión de T_3 al receptor produce un cambio conformacional por el que se libera el correpresor, lo que desreprime el gen. A continuación se produce la activación, al reclutarse en el complejo moléculas de otro grupo denominadas coactivadores. De éstas se conocen varias, denominadas genéricamente TRIP (*thyroid receptor interacting proteins*). El resultado es la transcripción génica, que acaba dando lugar al efecto hormonal.

BIBLIOGRAFÍA

DeGroot L. *Endocrinology*. 3ª ed. Filadelfia, Saunders Co., 1995; 507-916.

DeVisscher M. *The Thyroid Gland*. Nueva York, Raven Press, 1980.

Dumont JD, Vassart G, Refetoff S. Thyroid disorders. En: Scriver CR. *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. Nueva York, McGraw Hill, 1996; 1843-1879.

Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 12ª ed. Los Altos, Lange Medical Publications, 1985; 258-271.

Greenspan FS. The Thyroid Gland. En: Greenspan FS, Strewler GJ (eds.). *Basic and Clinical Endocrinology*. Stamford CT, Lange Medical Publications, 1997; 192-262.

Greep RO, Astwood E B. Thyroid. En: *Handbook of Physiology*. Washington, American Physiological Society, 1974; Sec. 7, vol. 3.

Henneman G . *Thyroid hormone metabolism*. Nueva York, Marcel Dekker, 1986.

Martin CR. *Endocrine Physiology*. Oxford University Press, 1985.

Werner e Ingbar's: *The Thyroid*. Braverman LE, Utiger RD. Filadelfia, Lippincott-Raven Publishers, 2000; 3-253.

Capítulo 73

Glándulas suprarrenales

Asunción López-Calderón Barreda

- Introducción
- Esteroides suprarrenales
- Mineralocorticoides
- Glucocorticoides
- Andrógenos suprarrenales
- Médula suprarrenal
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Las glándulas suprarrenales son un par de estructuras piramidales que cubren la parte superior de cada riñón. Están constituidas por una corteza y una médula, recubiertas por una cápsula de tejido conectivo. Ambas zonas son dos tejidos endocrinos distintos, con diferente origen embrionario: la corteza procede del mesodermo y segrega hormonas esteroideas, mientras que la médula deriva del neuroectodermo y segrega catecolaminas. La corteza a su vez se encuentra dividida en tres capas: la capa glomerular, cuyo principal producto de secreción es la aldosterona, la capa fascicular, que sintetiza cortisol y, en menor proporción, andrógenos, y la capa reticular, más interna, que segrega andrógenos y, en menor cantidad, cortisol (Fig. 73.1).

La aldosterona controla el metabolismo hidroelectrolítico, y su secreción depende fundamentalmente del sistema renina-angiotensina y de los niveles plasmáticos de potasio. El cortisol y los andrógenos están regulados por la corticotropina (ACTH) hipofisaria y, por último, las catecolaminas medulares están reguladas por la actividad del sistema nervioso simpático. Las glándulas suprarrenales son esenciales para la supervivencia: sin ellas, las alteraciones del metabolismo electrolítico y de los carbohidratos producen la muerte por colapso circulatorio o coma hipoglucémico.

La sangre arterial penetra en la parte externa de la corteza suprarrenal desde donde fluye hasta la médula, en tanto que la sangre venosa es drenada por una única vena central en la médula. Por lo tanto, la sangre periférica que llega a la suprarrenal atraviesa la corteza y lleva los productos de su secreción a la médula antes de llegar a la vena central. La secreción de la corteza influye sobre la biosíntesis de las hormonas de la médula, y la médula a su vez también modula la biosíntesis de los esteroides corticales, fundamentalmente en la zona reticular. Esta asociación anatómica entre médula y corteza representa la evolución hacia una unidad funcional. La secreción de catecolaminas por la médula aumenta en respuesta a una situación de emergencia, y las catecolaminas actúan rápidamente para mantener la homeostasis; esta reacción se complementa con la activación de la corteza, que amplifica el efecto de las catecolaminas.

ESTEROIDES SUPRARRENALES

Biosíntesis

El precursor de todas las hormonas esteroideas es el colesterol (Fig. 73.2). Aunque las células suprarrenales son capaces de sintetizar colesterol, la mayor parte del colesterol proviene del plasma, en donde circula en forma de ésteres ligados a las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoproteins*). La unión de las LDL a sus receptores específicos en las células de la suprarrenal hace que el colesterol penetre al interior de las células por endocitosis (Fig. 73.3). La mayor parte del colesterol se almacena en las gotas lipídicas en forma de ésteres, de donde posteriormente podrá ser liberado para ser usado como sustrato, mientras que otra parte se hidrolizará, dando como resultado colesterol libre.

Las enzimas que intervienen en la síntesis de los esteroides pertenecen a la familia de enzimas oxidativas del citocromo P450 (CYP), que reducen el oxígeno con electrones donados por el NADPH. La reacción limitante en la biosíntesis de los esteroides es el paso de colesterol a pregnenolona, que se realiza en la mitocondria. El transporte del colesterol a la mitocondria parece llevarse a cabo por diversos transportadores, entre los cuales destaca una proteína mitocondrial denominada StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*, proteína de regulación aguda de la esteroidogénesis), cuya síntesis aumenta tras la estimulación con ACTH. La conversión del colesterol a pregnenolona comprende tres etapas: dos hidroxilaciones en posición 20 y 22, y la escisión de la molécula entre los carbonos 20 y 22, formándose pregnenolona y ácido isocaproico. Estas reacciones se llevan a cabo por una enzima, la CYP11A1, localizada en la membrana interna de la mitocondria.

La pregnenolona es extraída rápidamente de la mitocondria y va a ser modificada secuencialmente para dar lugar a los distintos esteroides (Figs. 73.2 y 73.3). En el

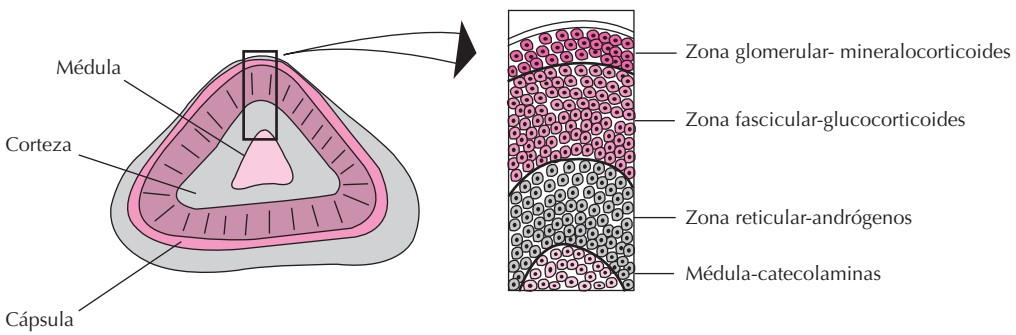
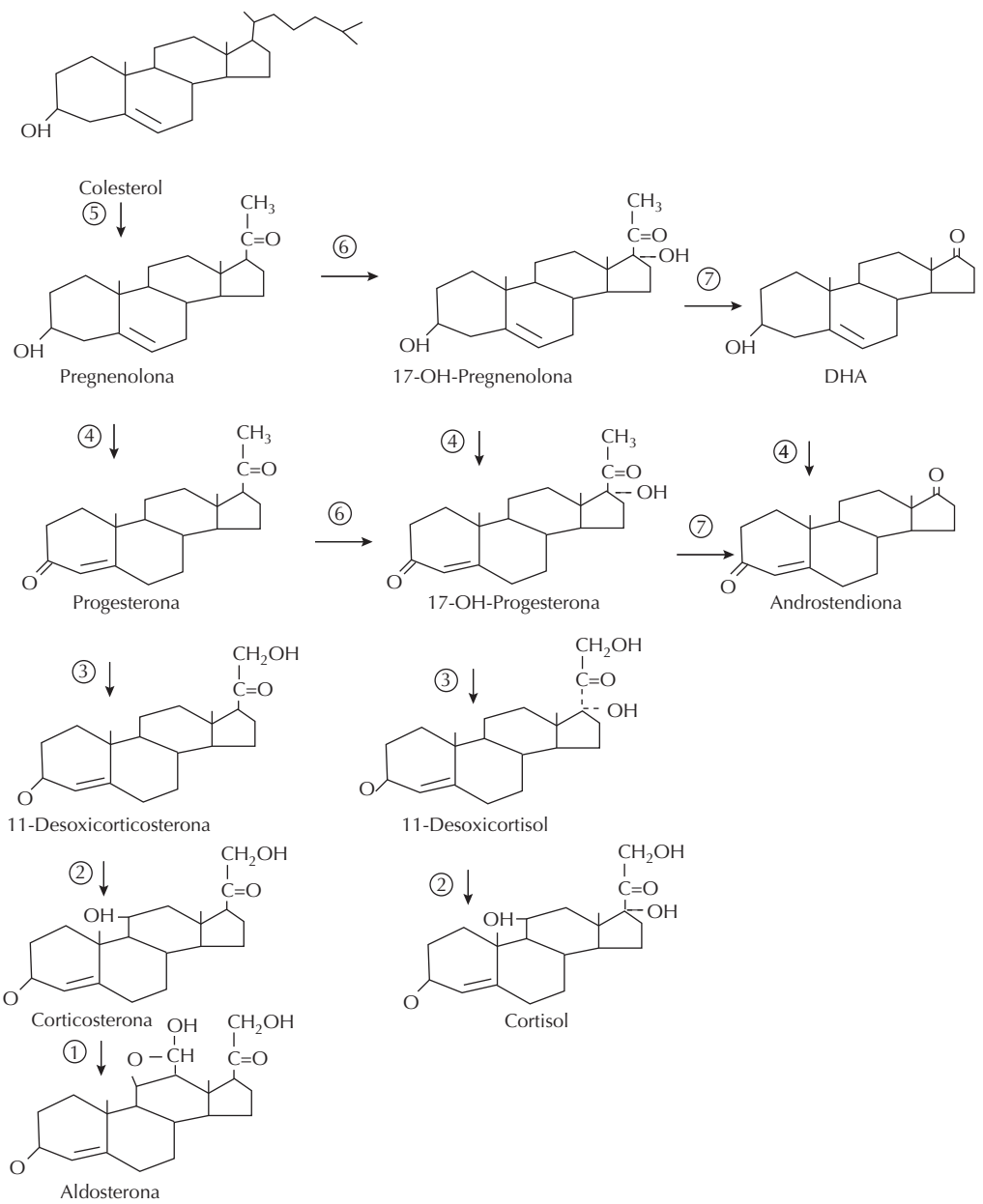


Figura 73.1. Estructura de la glándula suprarrenal y principales hormonas secretadas por ella.



Nombre		Actividad enzimática	Zona	Estímulo	
CYP11B2	①	18-hidroxilasa 18 oxidasa	G	↑ AII ↑ K^+	↓ ACTH
CYP11B1	②	11-Hidroxilasa	G,F	↑ ACTH	↓ Cortisol ↓ Adrenalina
CYP21A2	③	21-Hidroxilasa	G,F ↓ R		↓ Androstendiona ↓ Adrenalina
3β-HSD	④	3-HSD	G,F ↓ R		
CYP11A1	⑤	Desmolasa	G,F ↓ R	↑ ACTH	
CYP17	⑥	17-Hidroxilasa	F, R	↑ ACTH	
CYP17	⑦	17-20-Liasa	↓ F, R	↑ ACTH	

Figura 73.2. Biosíntesis de los esteroides corticosuprarrenales, distribución y regulación de las distintas actividades enzimáticas. G = zona glomerular, F = zona fascicular, R = zona reticular. ↓ F = escasa actividad en la zona fascicular; ↓ R = escasa actividad en la zona reticular, AII = angiotensina II.

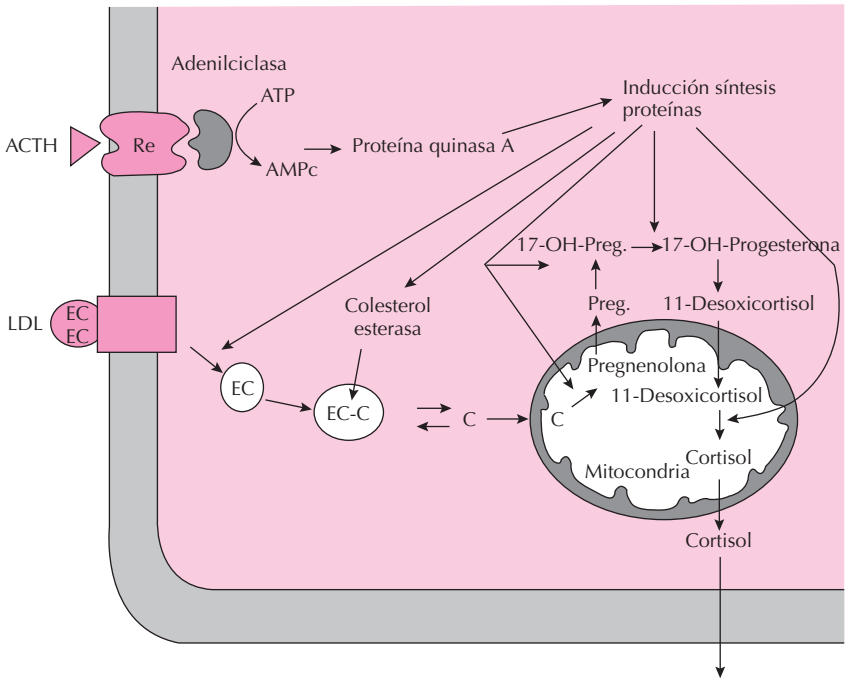


Figura 73.3. Acciones de la ACTH sobre la biosíntesis suprarrenal. La unión de la ACTH al receptor (Re) activa el sistema adenilciclasa, lo que produce un aumento del AMPc, el cual a su vez activa la proteína quinasa A, que cataliza la fosforilación de proteínas que transforman los ésteres del colesterol (EC) en colesterol libre (E). Otras acciones son: aumento de la unión del colesterol a la enzima mitocondrial desmolasa, aumento de la captación de las LDL circulantes y aumento de la síntesis de las enzimas CYP17, CYP11B1, CYP21A2 y 3βHSD.

retículo endoplásmico, la pregnenolona puede sufrir dos conversiones. La primera es el paso a progesterona, reacción catalizada por la enzima 3β-hidroxiesteroido-deshidrogenasa (3βHSD), produciéndose la deshidrogenación del hidroxilo en posición 3 y la isomerización del doble enlace de la posición 5-6 a la 4-5. La progesterona, mediante la acción de la CYP21A2 (21-hidroxilasa), se transforma en 11-desoxicorticosterona. En la zona glomerular, a diferencia de las otras dos zonas, existe la enzima CYP11B2 (aldosterona sintasa), con tres actividades, 11-hidroxilasa, 18-hidroxilasa y 18 oxidasa, por lo que a partir de la 11-desoxicorticosterona se forma la aldosterona en la zona glomerular (Fig. 73.2). La síntesis de esta enzima depende de la angiotensina II y del potasio.

En las zonas fascicular y reticular existe una enzima denominada CYP17 con actividad 17 hidroxilasa y 17-20 liasa. En dichas zonas, la pregnenolona se convierte en 17-OH-pregnenolona, mediante la hidroxilación en el carbono 17. Para la biosíntesis del cortisol, las siguientes hidroxilaciones se realizan en los carbonos 21 y 11 por acción de las enzimas CYP21A2 y CYP11B1, enzima esta última muy similar a la aldosterona sintasa, pero dotada únicamente de actividad 11-hidroxilasa. Conforme se avanza de la zona reticular hacia la fascicular también se observan diferencias en las actividades enzimáticas. La hidroxilación en el carbono 17 de la pregnenolona permite que la actividad 17-20 liasa de la CYP17 extraiga la cadena lateral del carbono 17, formándose la dehidroepiandrosterona (DHEA). Como la reticular tiene menor actividad 3-βHSD y 11-hidroxilasa, los principales esteroides que sintetiza esta zona son la DHEA y su sulfato, debido a la enzima dehidroepiandrosterona-sulfotransferasa, que no se encuentra en la zona fascicular.

Control de la esteroidogénesis

La ACTH es la principal hormona estimulante de la esteroidogénesis de las zonas más internas de la corteza suprarrenal, es decir, de la secreción de cortisol y andrógenos suprarrenales.

La unión de la ACTH a su receptor de membrana produce un aumento de los niveles de AMP cíclico y la activación de la proteína quinasa A (Fig. 73.3), activándose el paso de colesterol a pregnenolona. Al ser ésta la reacción limitante, una vez que se ha sintetizado la pregnenolona los pasos restantes pueden realizarse sin la intervención de la ACTH. La ACTH aumenta la captación de colesterol plasmático, la actividad de la colesterol esterasa, facilita el transporte del colesterol a la mitocondria y su unión a la enzima CYP11a1. Cuando el estímulo con ACTH se prolonga, hay también un aumento de la síntesis de ARN mensajero y de enzimas como la CYP11A1, CYP17,

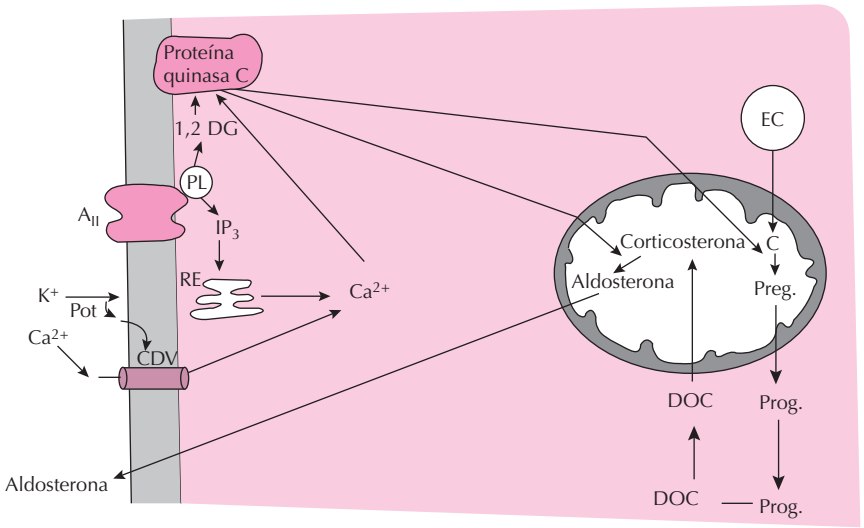


Figura 73.4. Mecanismo de acción de la angiotensina II y del potasio en las células glomerulares. Tras la combinación de la angiotensina II con su receptor AT1, la fosfolipasa C (PL) activa la formación de inositol 1,4,5 trifosfato (IP3) y de 1,2-diacilglicerol (1,2 DG). El IP3 liberado produce un aumento del calcio citosólico a partir de los depósitos celulares, que facilita la acción de la proteína quinasa C. El 1,2 DG activa la proteína quinasa C. El potasio, al despolarizar la membrana celular (↓ POT), activa los canales de calcio dependientes del voltaje (CDV), contribuyendo al aumento del calcio citosólico. Como resultado, se activan los primeros y últimos pasos de la síntesis de aldosterona.

CYP21A2 y CYP11B1. La estimulación crónica con ACTH induce hipertrofia celular, lo que da lugar a un aumento funcional de la suprarrenal, la cual puede llegar a segregar 20 veces mayor cantidad de cortisol que en situación basal.

En la zona glomerular, la ACTH estimula la síntesis de aldosterona aumentando los niveles de AMPc y estimulando el paso de colesterol a pregnenolona; sin embargo, este efecto es transitorio y mucho menos potente que el de la angiotensina II o el del potasio. El principal factor estimulante de la síntesis de aldosterona es la angiotensina II. Aunque existen receptores para la angiotensina II en todas las zonas de la corteza suprarrenal, su número es mucho más elevado en la zona glomerular que en las otras zonas. La formación del complejo angiotensina II-receptor estimula la fosfolipasa C, enzima de la membrana celular que da lugar a una serie de reacciones que comprenden la hidrólisis del fosfatidil-inositol-difosfato, el aumento de los niveles de calcio intracelular y la activación de la proteína quinasa C. A su vez, la proteína quinasa C activa los primeros y los últimos pasos de la biosíntesis de la aldosterona (Fig. 73.4).

La síntesis de los andrógenos suprarrenales por las zonas fascicular y reticular, al igual que ocurre con el cortisol, depende de la ACTH hipofisaria. La respuesta de las células suprarrenales a la ACTH está modulada por los propios esteroides suprarrenales y por las catecolaminas de la médula. En la zona reticular existe una menor actividad 11-hidroxilasa que en las otras dos zonas, lo que hace que sintetice mayor proporción de andrógenos. Entre los factores que inhiben la actividad de la 11-hidroxilasa se encuentran el cortisol y la adrenalina. Así, la zona reticular, al encontrarse sometida a mayores concentraciones de estas hormonas que las otras dos capas, sintetiza fundamentalmente dehidroepiandrosterona (DHA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHA-s) y, en menor proporción, androstendiona.

Secreción, transporte y metabolismo

Los corticosteroides, una vez sintetizados, no se almacenan en la suprarrenal, sino que se liberan a la circulación. La suprarrenal segrega diariamente 20 mg de cortisol, 0.15 mg de aldosterona y 2 mg de DHEA (Tabla 73.1).

Las hormonas suprarrenales circulan en sangre unidas a proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la transcortina, también llamada CBG (*corticosteroid binding globulin*, globulina de unión a corticosteroides) y a la albúmina. La transcortina es una β-globulina que tiene una gran afinidad por el cortisol y por los esteroides con grupos cetónicos en posición 21 y 3 y con doble enlace entre 4 y 5. La transcortina transporta el 70% del cortisol plasmático y aproximadamente el 10% de la aldosterona. La albúmina, aunque tiene mucha menor afinidad por los esteroides que la transcortina, al ser su concentración plasmática muy superior, transporta el 20% del cortisol y el 40% de la aldosterona circulante.

El cortisol unido a las proteínas plasmáticas es el 90% del cortisol circulante y no puede abandonar el compartimento vascular, por lo que no es biológicamente activo. La fracción de cortisol unido a proteínas puede considerarse como una reserva que podrá ser utilizada cuando disminu-

Tabla 73.1. Tasa de secreción, concentración plasmática de diversos esteroides suprarrenales y sus actividades glucocorticoide y mineralocorticoide relativas a la del cortisol

Esteroide	Tasa de secreción mg/día	Concentración plasmática ng/mL	Actividad Glucocorticoide	Actividad MIneralocorticoide
Cortisol	20	150	1	1
Corticosterona	3	3	0.3	15
Desoxicorticosterona	0.6	0.15	0.2	100
Desoxicortisol	0.4	1.5	_	0.5
Aldosterona	0.16	0.15	0.3	3000
Androstendiona	2	1.8	_	_
DHA	2	5	_	_
DHA-s	7	1100	_	_

ya la tasa de secreción suprarrenal. De este modo, durante la noche, cuando la tasa de secreción de cortisol es pequeña, el cortisol unido a proteínas se desplaza fácilmente. Los estrógenos aumentan la síntesis hepática de transcortina, por lo que los niveles plasmáticos de cortisol total aumentan durante el embarazo. Sin embargo, como el cortisol unido a proteínas no es fisiológicamente activo, no se observan los síntomas del exceso de glucocorticoides.

Como los mamíferos no pueden degradar el núcleo esteroideo, la inactivación de los corticosteroides se produce mediante modificaciones de sus grupos activos, de manera que no pueden ser reconocidos por sus receptores.

La hemivida del cortisol es de aproximadamente 80 minutos. El cortisol se degrada en el hígado por reducción del anillo A y del grupo cetónico en posición 3, al pasar éste a hidroxilo puede conjugarse en forma de sulfatos y glucuronatos, lo que hace que sea más hidrosoluble, que disminuya su afinidad por la transcortina y que se excrete en orina más rápidamente. El cortisol circulante se encuentra en equilibrio con su análogo 11-ceto la cortisona. La enzima responsable de esta transformación reversible es la 11-β-deshidrogenasa y se encuentra distribuida por todos los tejidos, sobre todo en el hígado. La actividad biológica de la cortisona depende de su conversión a cortisol.

La aldosterona, al contrario que el cortisol, se une a las proteínas plasmáticas en una proporción bastante constante, y su acción fisiológica no depende apenas de la fracción libre, ya que la aldosterona se disocia muy fácilmente de las proteínas plasmáticas. La aldosterona se metaboliza rápidamente y tiene una hemivida de 15 minutos. A su paso por el hígado se metaboliza prácticamente en su totalidad, y menos del 0.5% se encuentra en orina en forma libre.

Tanto la DHA como su sulfato pueden metabolizarse por hidroxilaciones en los carbonos 7 y 16 o por la transformación del grupo cetónico a hidroxilo en el carbono 17. Los metabolitos pueden conjugarse con el ácido glucurónico, aunque existe una gran proporción en forma de sulfatos. Los compuestos en forma de sulfatos tienen una vida media en el plasma más larga, debido a que se unen débilmente a las proteínas plasmáticas y no se filtran libremente por el glomérulo renal como los glucuronatos.

MINERALOCORTICOIDES

Regulación de la secreción de aldosterona

La secreción de aldosterona por la zona glomerular depende de numerosos factores, entre los que se encuentran la angiotensina II, los niveles plasmáticos de potasio y sodio, la ACTH, el péptido natriurético auricular, la dopamina y otros péptidos hipofisarios (Fig. 73.5).

a) La angiotensina II, generada a partir del angiotensinógeno plasmático, es el principal regulador de la secreción de aldosterona (la fisiología del sistema renina-angiotensina se trata con más detalle en el capítulo 29). La angiotensina, además de aumentar rápidamente la síntesis y secreción de aldosterona, también tiene una acción trófica sobre la zona glomerular. La secreción de aldosterona está controlada por un circuito de retroalimentación negativa. El incremento del volumen del líquido extracelular, por ejemplo por aumento de la ingesta de sodio, aumenta la presión arterial media en la arteria renal, lo que da lugar a una disminución de la liberación de renina y angiotensina, con lo que disminuye la secreción de aldosterona. Como resultado, disminuye la retención de sodio y agua, por lo que se restablece el volumen del líquido extracelular, desapareciendo el estímulo que originó el descenso de la secreción de renina.

b) Los aumentos de los niveles de potasio en el plasma, de tan sólo 0.1 mEq/L, provocan un aumento de la secreción de aldosterona. Por el contrario, la disminución del potasio plasmático inhibe la secreción de aldosterona, sin modificar la de cortisol. La acción del potasio sobre la aldosterona es directa e independiente del sodio y del sistema renina-angiotensina, ya que el potasio extracelular no sólo no estimula la liberación de renina, sino que la inhibe. Aunque el efecto del potasio sobre el sistema renina-angiotensina tiende a contrarrestar su acción sobre la suprarrenal, predomina ésta última. El potasio modifica la respuesta de aldosterona a otros estímulos; por ejemplo, la pérdida de potasio reduce la respuesta de la aldosterona a la angiotensina. En los sujetos anéfricos posiblemente el potasio sea el principal determinante de la secreción de aldosterona.

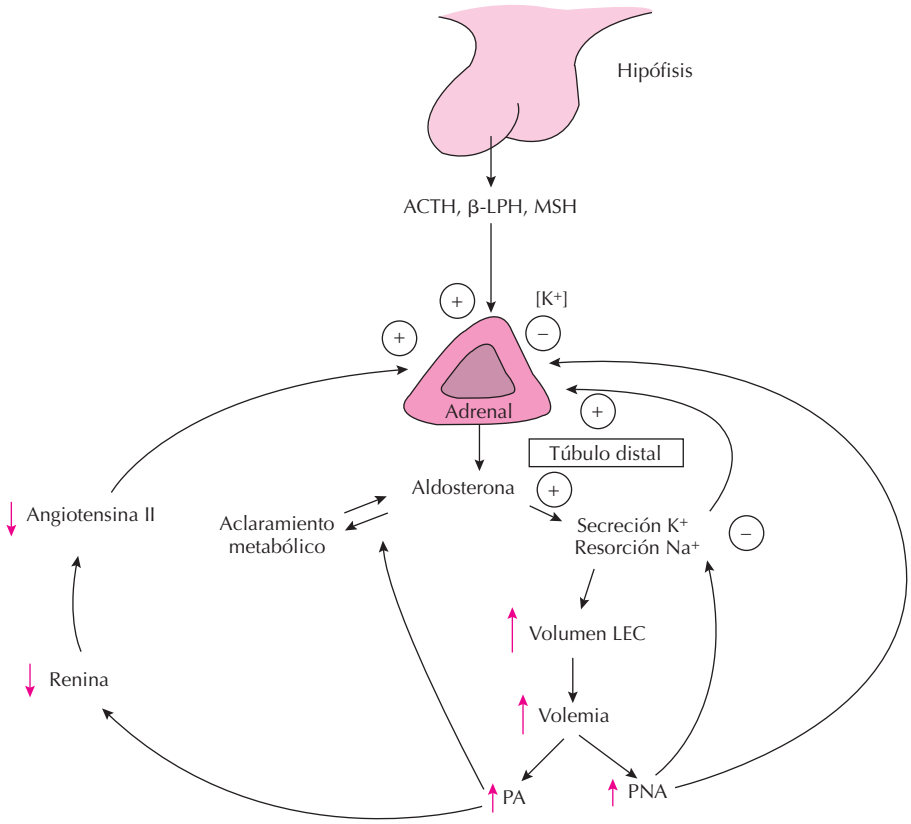


Figura 73.5. Regulación de la secreción de aldosterona. La aldosterona promueve la retención de agua y sodio por el riñón, lo que da lugar a un aumento de la volemia, aumentando la presión arterial (PA) y la secreción del péptido natriurético auricular (PNA). Al aumentar la presión arterial, disminuye la liberación renal de renina y la generación de angiotensina II. La disminución del potasio, el aumento del PNA, el aumento del flujo sanguíneo hepático y consecuentemente el aclaramiento metabólico de la aldosterona, contribuyen también al descenso de la secreción de aldosterona. La ACTH, la β-LPH y la MSH pueden estimular también la secreción de aldosterona.

c) La aldosterona plasmática tiene un ritmo circadiano similar al del cortisol. Este ritmo no es dependiente de la ACTH, puesto que persiste tras la inhibición de la secreción de ACTH por administración de dexametasona. En el síndrome de Cushing, originado por un exceso de ACTH, los niveles plasmáticos de aldosterona se encuentran dentro del rango normal. Igualmente, la supresión de ACTH, por hipofisectomía o administración de dexametasona, no modifica la secreción de aldosterona. La ACTH modula la secreción basal de aldosterona, actuando de manera permisiva al activar el paso de colesterol a pregnenolona. La administración de ACTH aumenta de manera transitoria los niveles plasmáticos de aldosterona; al cabo de unos días este efecto desaparece.

d) Las dietas pobres en sodio aumentan la secreción de aldosterona. Aunque el efecto de la privación sódica sobre la aldosterona está mediado por el sistema renina-angiotensina, el sodio también puede actuar directamente a nivel suprarrenal. Sin embargo, para que se observe el efecto directo del sodio debe producirse un cambio muy marcado en el sodio plasmático, del orden de 10-20 mEq/L, valores que se encuentran fuera del rango fisiológico. El papel fisiológico de sodio en la regulación de la secreción de aldosterona es mucho menos importante que el de la angiotensina o el potasio.

e) El péptido natriurético auricular (PNA) regula el volumen del líquido extracelular y el sodio corporal, entre otros mecanismos, disminuyendo la secreción de aldosterona. En la zona glomerular existen receptores para el PNA, y su activación bloquea la respuesta adrenal a la angiotensina y al potasio. Además, el PNA podría también disminuir la liberación de renina por el riñón, pero esta acción es mucho menos clara que su efecto sobre la zona glomerular. Un mecanismo de acción posible del PNA sobre las células adrenales podría ser disminuir el flujo de calcio, ya que se comporta como un competidor de los activadores de calcio.

f) Otros estímulos. La hormona lipolítica (LPH) y la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) estimulan la secreción de aldosterona sin modificar la de cortisol. La dopamina, por el contrario, es un inhibidor de la secreción de aldosterona.

g) Por último, el aclaramiento metabólico de la aldosterona también condiciona los niveles plasmáticos de esta

hormona. Al aumentar la secreción de aldosterona aumenta la volemia, lo que da lugar a un aumento del retorno venoso, del gasto cardíaco y del flujo plasmático. El aumento del flujo sanguíneo a nivel hepático aumenta el aclaramiento metabólico de la aldosterona, por lo que disminuyen los niveles plasmáticos de aldosterona.

Acciones fisiológicas de los mineralocorticoides.

La aldosterona es el mineralocorticoide más potente (Tabla 73.1). Esta gran actividad se compensa por su pequeña tasa de secreción y por su rápido aclaramiento metabólico. La aldosterona estimula la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en el túbulo distal y colector del riñón y en otros tejidos epiteliales, como las glándulas sudoríparas, la mucosa intestinal y las glándulas salivales. Las acciones de la aldosterona están mediadas por su unión a un receptor citosólico de mineralocorticoides, o receptor MR. Estos receptores MR no son específicos de la aldosterona, puesto que también tienen afinidad por el cortisol. En las células diana de la aldosterona existe una enzima denominada 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD) que transforma el cortisol en su metabolito inactivo, la cortisona. De este modo, el cortisol no puede activar los receptores MR en los tejidos diana de la aldosterona. La aldosterona también puede actuar activando otros receptores, distintos de los MR, que se encuentran en la membrana celular, produciéndose una respuesta rápida, en la que no se existe unión al ADN. Estas acciones no genómicas de la aldosterona aún no se conocen bien.

La unión de la aldosterona al receptor MR y la posterior unión del complejo aldosterona-MR al ADN nuclear da lugar a la síntesis de ARNm y finalmente de proteínas que serán las responsables de sus acciones fisiológicas. Al actuar la aldosterona sobre la síntesis proteica, existe un tiempo de latencia de 30-90 minutos antes de que se observen sus efectos fisiológicos. Las proteínas inducidas por la aldosterona estimulan la reabsorción de sodio en el túbulo distal, aumentando la permeabilidad al sodio de la membrana luminal, la producción mitocondrial de ATP y la actividad de la ATPasa Na^+-K^+-dependiente en la membrana basolateral (Fig. 73.6). La exposición prolongada a la aldosterona induce la síntesis de la ATPasa, su incorporación a la membrana basolateral e hipertrofia de la membrana basolateral.

La excreción urinaria de potasio inducida por los mineralocorticoides depende mucho de la ingesta de sodio. El sodio que se reabsorbe en el túbulo distal contribuye a aumentar la electronegatividad entre el lumen y el líquido peritubular, electronegatividad que favorece la difusión pasiva de potasio hacia el interior del túbulo (véase el Capítulo 27). Cuando disminuye la ingesta de sodio disminuye la cantidad de sodio que llega al túbulo distal, ya que la mayoría se ha reabsorbido en el proximal; en este

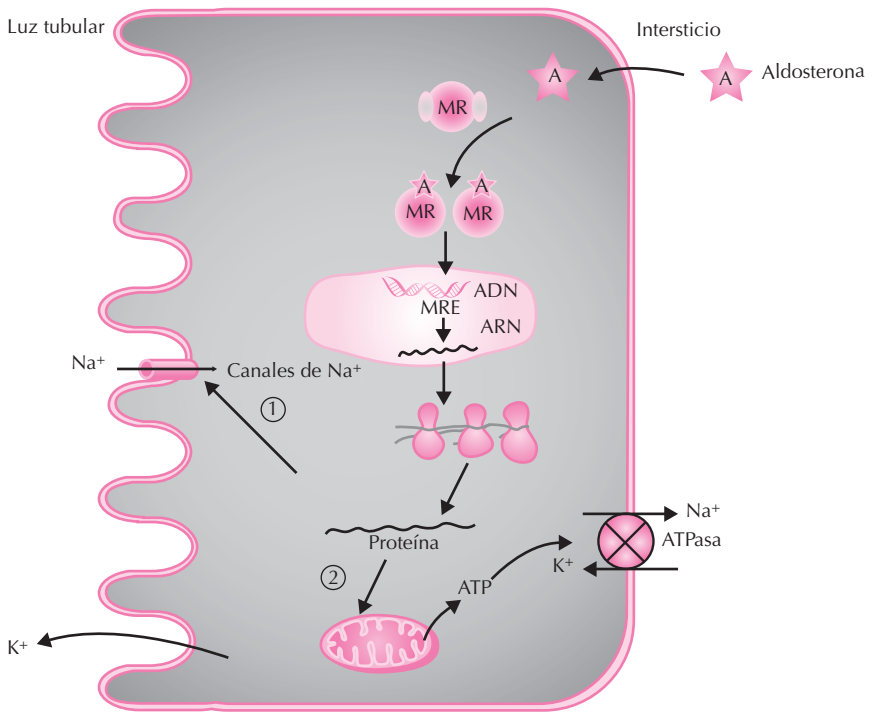


Figura 73.6. Mecanismo de acción de la aldosterona (A) en el túbulo distal y colector. La aldosterona induce síntesis de proteínas. Estas proteínas pueden formar parte de los canales de sodio en la membrana luminal (1), ser enzimas mitocondriales como por ejemplo la isocitrato deshidrogenasa (2), o bien la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ (3).

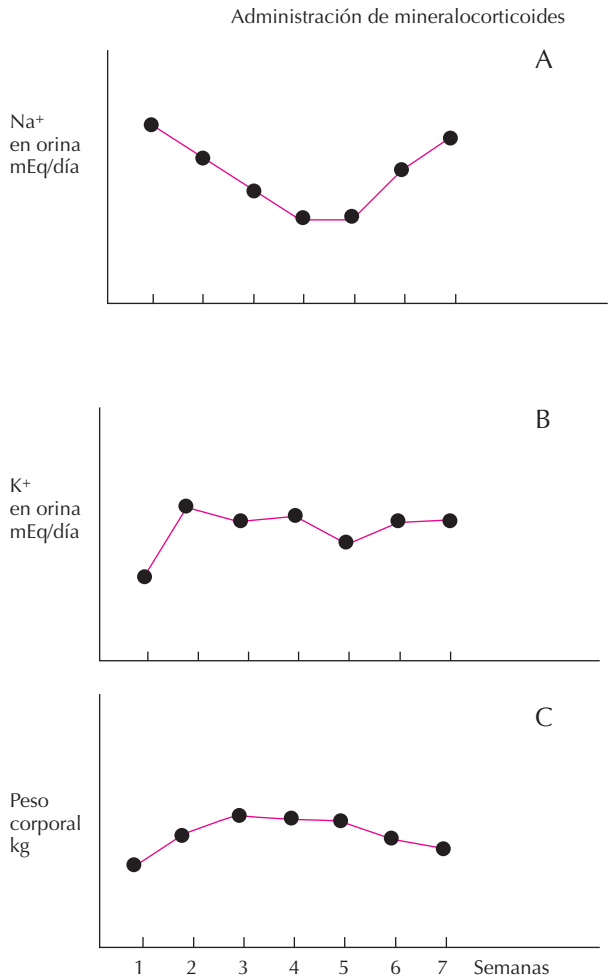


Figura 73.7. Efecto de la administración continua de aldosterona a un individuo normal. La aldosterona aumenta la reabsorción renal de sodio, por lo que disminuye la excreción urinaria de este catión (A) y se produce una expansión del volumen del líquido extracelular, que se refleja en un aumento del peso corporal (C). Al cabo del tiempo se observa un "*escape*" del efecto antinatriurético de la aldosterona, pero la excreción de potasio sigue elevada (B), mientras dura la administración del mineralocorticoide.

caso, no se genera la electronegatividad suficiente como para estimular la secreción de potasio.

La cantidad de sodio que puede ser retenida en respuesta a un exceso de mineralocorticoides es limitada. Cuando se administran cantidades grandes de aldosterona se observa un incremento de la excreción de potasio y una disminución de la de sodio. Sin embargo, a los pocos días el organismo se adapta y la excreción de sodio vuelve a alcanzar valores normales (Fig. 73.7). Este fenómeno, llamado "escape de sodio", se debe a un descenso de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, producido por la expansión del volumen del líquido extracelular, y parece intervenir el péptido natriurético auricular (véase el Capítulo 29). El aumento de la excreción de potasio se mantiene durante todo el tiempo porque el aporte de sodio al túbulo distal se mantiene.

Parte del sodio reabsorbido en respuesta a la aldosterona se intercambia por hidrogeniones, aumentando la excreción de ácidos por el riñón principalmente en forma de amoniaco. Al igual que ocurre con el potasio, la pérdida de hidrogeniones debida al exceso de mineralocorticoides puede atenuarse disminuyendo la ingesta de sodio.

La carencia de mineralocorticoides genera una pérdida de sodio, retención de potasio y disminución de la excreción renal de ácidos. Todo esto da lugar a deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis; si la situación se mantiene, se produce disminución de la volemia, hipotensión y shock circulatorio.

El exceso de mineralocorticoides origina expansión del líquido extracelular, hipopotasemia e hipertensión. La pérdida de potasio causa una debilidad muscular que puede llegar a producir parálisis.

GLUCOCORTICOIDES

Regulación de la secreción de cortisol

La ACTH es un polipéptido de 39 aminoácidos que se sintetiza en las células corticotropas de la adenohipófisis a partir de una molécula de mayor tamaño denominada proopiomelanocortina (POMC). La ruptura enzimática de la POMC da lugar a diversas hormonas, fundamentalmente la ACTH y la β-LPH, aunque también parte de la β-LPH se convierte en β-LPH y β-endorfina.

Además de sus acciones sobre la corteza suprarrenal, la ACTH promueve la lipólisis y estimula la entrada de glucosa y aminoácidos en la célula muscular.

La síntesis de la proopiomelanocortina en las células corticotropas de la adenohipófisis está controlada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) hipotalámica (Fig. 73.8). Las neuronas secretoras de CRH se localizan en el núcleo paraventricular del hipotálamo y proyectan sus axones a la eminencia media, donde se almacena la CRH hasta ser liberada a la circulación portal. Las neuronas que liberan CRH a la eminencia media, además de CRH secretan otras hormonas hipotalámicas, como la ADH, la oxitocina y la angiotensina II. Todas estas hormonas estimulan la secreción de ACTH, potenciando la acción de la CRH sobre la síntesis de la proopiomelanocortina y la secreción de los péptidos derivados de esta proteína. Además de estimular la secreción hipofisaria de ACTH, la CRH aumenta el tono simpático y la liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal. Estas últimas acciones de la CRH están mediadas por neuronas del núcleo paraventricular cuyos axones no se proyectan a la eminencia media sino al tronco del encéfalo.

La secreción de las hormonas del eje suprarrenal no es constante, sino que tiene un ritmo circadiano relacionado con los períodos de sueño-vigilia, con un máximo de secreción por la mañana temprano y un mínimo justo antes de dormir (Fig. 73.8). El ritmo circadiano de cortisol apa-

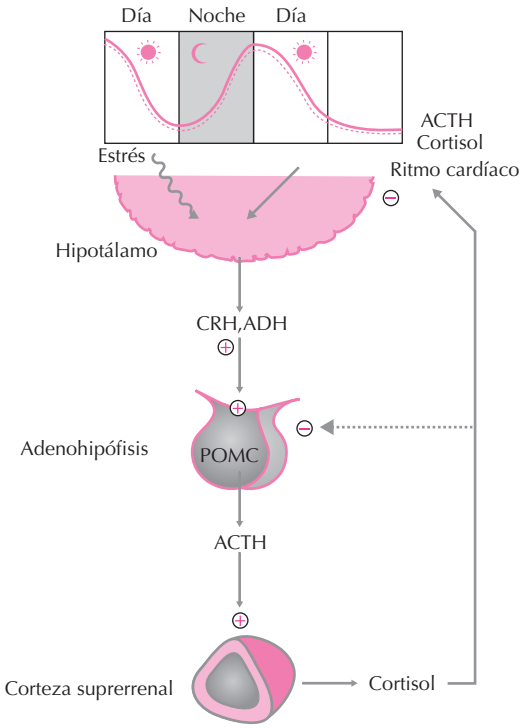


Figura 73.8. Regulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

rece entre los 3 y 8 años de vida y, una vez establecido, persiste incluso en situaciones como la estancia prolongada en la cama, el ayuno y la privación de sueño durante 2 ó 3 días. En los individuos que cambian totalmente el horario de sueño-vigilia, o en los que se trasladan a zonas geográficas con distinto horario, se produce una adaptación del ritmo suprarrenal al nuevo horario, que tarda entre 5 y 15 días en restablecerse totalmente. Se ha encontrado un ritmo circadiano en la sensibilidad del eje suprarrenal al efecto inhibidor de los glucocorticoides. Esta sensibilidad es máxima cuando se administran los glucocorticoides entre las 4 y las 8 horas, antes del pico de máxima secreción circadiana. La intensidad de la respuesta a un estímulo estresante también varía a lo largo del día, siendo mayor cuando los niveles de cortisol son mínimos.

Además del ritmo circadiano existe una secreción episódica, de modo que la secreción de cortisol no es continua, sino intermitente, durante períodos de tiempo de apenas unos minutos. Entre estos períodos secretores la corteza puede no segregar cortisol durante minutos o incluso durante horas. La secreción episódica y circadiana de ACTH no se debe a descensos del cortisol plasmático, sino que es intrínseco al hipotálamo e independiente del control por retroalimentación negativa de los glucocorticoides.

La corteza suprarrenal segrega glucocorticoides en respuesta a una gran variedad de estímulos estresantes (véase el Capítulo 85). Al igual que ocurre con el ritmo circadiano, la respuesta al estrés se produce por la activación de la secreción hipotalámica de CRH, ADH y otras hormonas hipotalámicas que estimulan la secreción hipofisaria de ACTH. Durante el estrés, el ritmo circadiano del cortisol y de la ACTH desaparece, y la retroalimentación negativa ejercida por los glucocorticoides puede no ser eficaz.

El cortisol inhibe la síntesis y la liberación de ACTH, de CRH y de otras hormonas liberadoras de ACTH, como la ADH y la angiotensina. Se puede observar el efecto inhibidor de los glucocorticoides a los pocos minutos de su administración, durante el período en el cual están aumentando los niveles plasmáticos de glucocorticoides.

Acciones fisiológicas de los glucocorticoides

El mecanismo de acción del cortisol es muy similar al de otras hormonas esteroideas. En las células diana, los receptores para el cortisol, denominados receptores para glucocorticoides (GR), están saturados en un rango comprendido entre el 10 y el 70%; esto hace que los aumentos o las disminuciones del cortisol plasmático libre modifiquen el número de receptores ocupados y se produzca una respuesta fisiológica. A diferencia de lo que ocurre con otras hormonas esteroideas, casi todas las células del organismo poseen receptores para glucocorticoides, por lo que éstos van a tener acciones sobre la gran mayoría de los tejidos del organismo. Según el tejido diana, el cortisol puede actuar sobre distintas zonas del genoma, produciendo respuestas diferentes, ya que activa o inhibe diferentes genes (Fig. 73.9).

Metabolismo. Como su propio nombre indica, los glucocorticoides actúan sobre el metabolismo hidrocarbonado, y son necesarios para la supervivencia en situaciones de emergencia. Su ausencia produce hipoglucemia y pérdida del glucógeno hepático y muscular; estos problemas metabólicos se agravan todavía más porque disminuye la capacidad de utilizar sustratos energéticos alternativos como los ácidos grasos o las proteínas.

A nivel hepático los glucocorticoides inducen la síntesis de las enzimas de la gluconeogénesis y de la glucógeno sintetasa, por lo que estimulan la formación de glucógeno y glucosa. Los glucocorticoides también promueven la gluconeogénesis mediante la inhibición de la síntesis proteica y la activación de la proteólisis en el músculo esquelético y en el tejido linfoide. Ambas acciones aumentan la liberación de aminoácidos a la circulación, y estos servirán de sustrato para la síntesis de glucógeno. En el tejido adiposo el cortisol favorece la acción lipolítica de la adrenalina y la GH. Los ácidos grasos libres y el glicerol, liberados mediante la lipólisis, se utilizarán también como sustratos para la formación de glucosa (Fig. 73.10). Los glucocorticoides defienden también contra la hipoglucemia inhibiendo la entrada de glucosa a las células, exceptuando las del corazón y el cerebro. De este modo, la glucosa puede ser utilizada por dichos órganos vitales.

El cortisol, junto con la adrenalina y el glucagón, actúa a distintos niveles para proteger al organismo contra un exceso de la acción hipoglucemiante de la insulina. La adrenalina y el glucagón tienen acciones rápidas, mientras

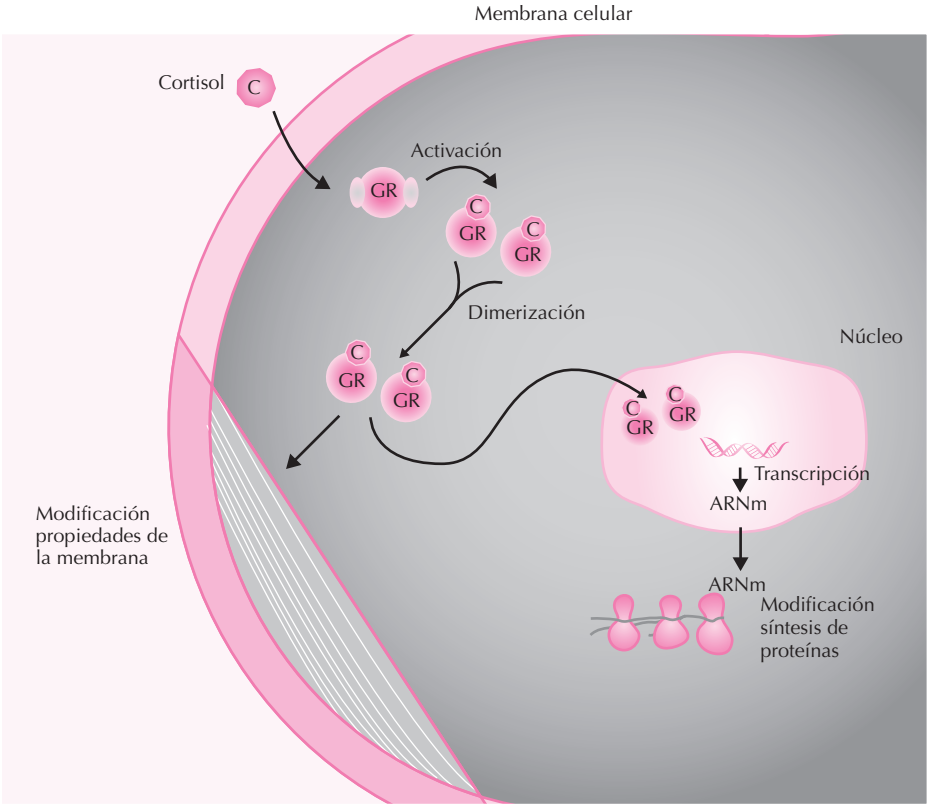


Figura 73.9. Mecanismo de acción del cortisol (C). La unión del cortisol a su receptor (GR) produce cambios en la conformación del receptor, lo que permite que el complejo cortisol-receptor formando dímeros se una al ADN en el núcleo celular en sitios específicos llamados GRE. Como resultado de dicha unión se activa la síntesis de ARNm, lo que dará lugar posteriormente en el citoplasma a un aumento de la síntesis de proteínas, como por ejemplo las enzimas gluconeogénicas hepáticas. Por el contrario, en otras células los glucocorticoides pueden inducir una disminución de la tasa de transcripción del ARNm, como es el caso de la POMC en las células corticotropas. Otras acciones inhibitorias de los glucocorticoides pueden realizarse mediante la estimulación de la síntesis de proteínas que a su vez tengan acciones inhibitorias, como pueden ser las acciones antiinflamatorias que están mediadas por la inducción de la síntesis de lipocortina. Por último, en algunas células el cortisol no modifica la transcripción del ARNm (acciones no genómicas), sino que modifica las propiedades de su membrana, como por ejemplo la acción del cortisol sobre la membrana de los lisosomas o la inhibición de la liberación hipofisaria de ACTH.

que el cortisol actúa más lentamente y prolonga durante varias horas el aumento de la glucemia producido por el glucagón o la adrenalina.

A pesar de que son necesarios unos niveles determinados de glucocorticoides para que se produzca la movilización normal de las reservas energéticas, el papel del cortisol se considera permisivo, y las variaciones de sus niveles plasmáticos sólo tienen efectos marginales sobre la homeostasis metabólica. Sin embargo, en las situaciones de emergencia los glucocorticoides son necesarios para la supervivencia. Sin ellos se dificulta la movilización proteica y, si las reservas de glucógeno hepático están agotadas, puede producirse la muerte por hipoglucemia. En estas condiciones, como ocurre por ejemplo durante el ayuno, el cortisol potencia y extiende la duración del aumento de la glucemia producido por el glucagón, la adrenalina y la GH, mientras que acentúa la movilización proteica, evitando la hipoglucemia y permitiendo el suministro de glucosa al sistema nervioso, hasta que el organismo se adapte al ayuno crónico y utilice cuerpos cetónicos como sustrato energético.

Sistema inmunitario. Los glucocorticoides sintéticos son los fármacos más utilizados para atenuar la respuesta inflamatoria, la reacción de rechazo a un trasplante o para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias. Las acciones inhibitorias de los glucocorticoides sobre el sistema inmunitario han sido consideradas durante muchos años como farmacológicas, porque es necesario administrarlos en dosis elevadas para que se manifiesten. Sin embargo, actualmente se sabe que tanto en el individuo sano como durante los procesos infecciosos o tumorales juegan un papel importante frenando la respuesta del sistema inmunitario para que ésta no sea excesiva.

La inflamación induce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, junto con la liberación de sustancias quimiotácticas, lo que aumenta el número de leucoci-

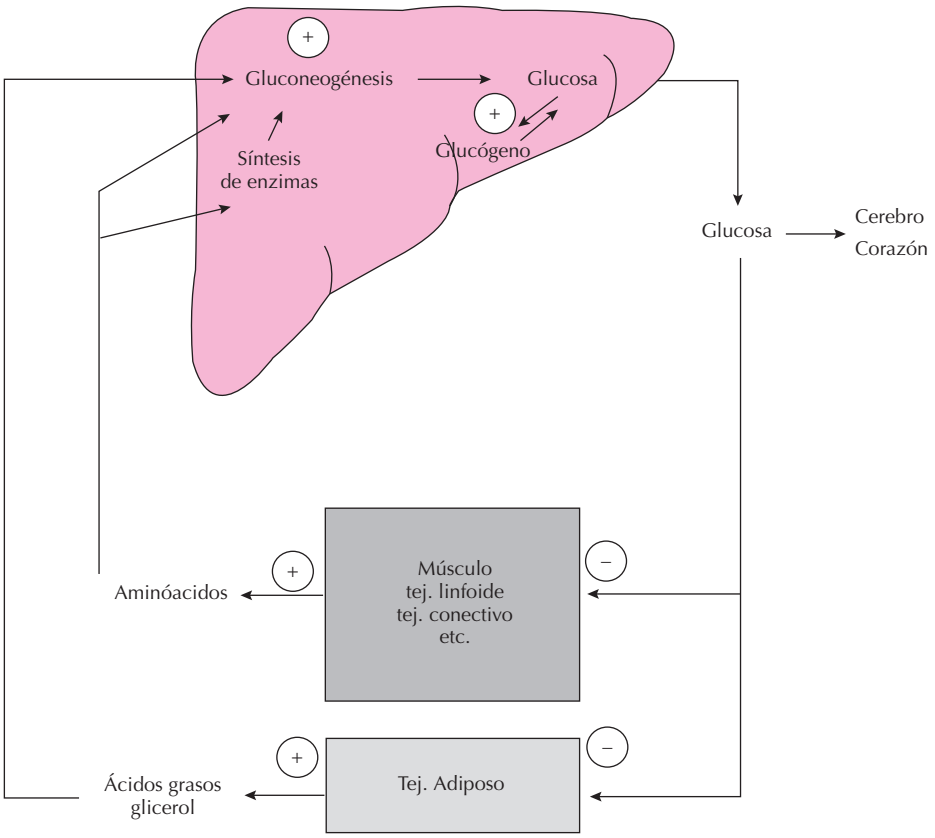


Figura 73.10. Acciones de los glucocorticoides sobre el metabolismo intermediario. Estimulación (+) o inhibición (–) por los glucocorticoides.

tos en el área inflamada. Todas estas reacciones están mediadas en gran parte por los prostaglandinas y leucotrienos (véanse Capítulos 21 y 22). El cortisol induce la síntesis de una proteína denominada lipocortina que inhibe la actividad de la fosfolipasa A2, por lo que se bloquea la generación de ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas y los leucotrienos. Esto hace que la acción de los glucocorticoides sea más amplia que la de otros antiinflamatorios no esteroideos, como la aspirina o la indometacina, que inhiben la actividad de la ciclooxigenasa y la generación de prostaglandinas (Fig. 73.11). El cortisol también inhibe la liberación de histamina por las células cebadas y los basófilos y, al estabilizar la membrana de los lisosomas de las células fagocíticas, impide la liberación de la enzimas proteolíticas. Además, los glucocorticoides disminuyen la formación de fibrina alrededor del área inflamada para aislarla y la cicatrización de las heridas. Los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides son espectaculares, pero sin embargo son peligrosos porque pueden contribuir a que una infección se disemine por todo el cuerpo y evitar la curación normal de las heridas.

Los glucocorticoides tienen acciones muy marcadas sobre los macrófagos y los linfocitos T. Los macrófagos, además de participar en la respuesta inflamatoria juegan un papel muy importante en la inmunidad específica: liberan la interleuquina 1 (IL-1), que aumenta la proliferación de los linfocitos T en respuesta a un antígeno, estimula la liberación de linfoquinas por los linfocitos T activados y actúa en el hipotálamo para que se produzca la fiebre. La interleuquina 2 (IL-2), liberada por los linfocitos T activados, al igual que la IL-1, estimula el desarrollo de los linfocitos T y la producción de interferón. El interferón a su vez, estimula la actividad de los macrófagos y de las células NK (natural killer, *citolíticas naturales*). Los glucocorticoides en dosis fisiológicas inhiben la síntesis y la liberación de IL-1 y IL-2, y de este modo atenúan toda la serie de reacciones expuestas anteriormente (Fig. 73.12).

En dosis altas los glucocorticoides pueden producir la muerte de los linfocitos, por lo que órganos como el timo, bazo y ganglios linfáticos involucionan y disminuyen de tamaño.

Las acciones de los glucocorticoides sobre los linfocitos B son menos marcadas que sobre los T. El cortisol en dosis fisiológicas aumenta la síntesis de inmunoglobulinas, pero en dosis farmacológicas disminuye el número de inmunoglobulinas circulantes y la proliferación de las células B, y también puede producir su citólisis.

Los factores liberados por las células inmunológicas, la IL-1, la IL-2, el interferón y los factores tímicos, actúan sobre el eje suprarrenal, produciendo un aumento del cor-

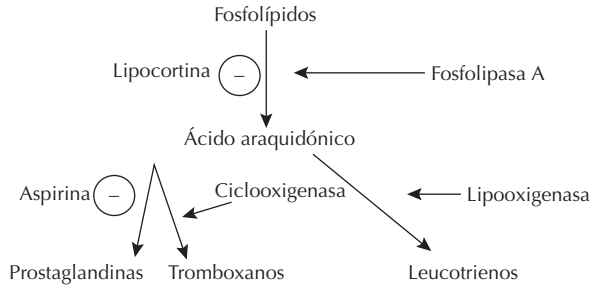


Figura 73.11. Acciones de la lipocortina y de la aspirina sobre la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.

tisol plasmático. Es decir, la activación del sistema inmunitario induce la liberación de factores que, entre otras acciones, estimulan la secreción de cortisol. El cortisol, a su vez, al inhibir la actividad del sistema inmunitario y la liberación de sus mediadores, previene o modula la intensidad de la respuesta inmunológica. Se forma así un circuito regulador perfectamente controlado, y el sistema inmunitario, a pesar de tener una autorregulación intrínseca, queda bajo la dependencia del sistema neuroendocrino.

Otras acciones. Los glucocorticoides, además de mantener la función miocárdica, actúan de manera permisiva aumentando el efecto presor de las catecolaminas. Este efecto podría ser debido a su capacidad de inhibir la síntesis de PGI-2. A nivel renal el cortisol estimula la filtración glomerular y tiene una cierta acción mineralocorticoide (Tabla 73.1). En la nefrona distal tiene una acción opuesta a la de la ADH: disminuye la permeabilidad al agua y aumenta por lo tanto la diuresis y la eliminación de agua libre. La acción catabólica del cortisol se manifiesta en el hueso por una disminución de la matriz orgánica y una atrofia ósea. Además, disminuye la absorción intestinal de calcio y favorece su excreción renal. El cortisol aumenta el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica, pero disminuye la proliferación del epitelio gástrico y la barrera gástrica protectora contra un exceso de secreción ácida al inhibir la síntesis de prostaglandinas. Los glucocorticoides regulan el desarrollo embrionario de diversos órganos así como la diferenciación celular; estas acciones se conocen bien a nivel de la retina, pulmón, síntesis de surfactante pulmonar y glándula mamaria.

El conjunto de manifestaciones clínicas que produce la hipersecreción de cortisol se denomina síndrome de Cushing, y puede originarse por tumores de la corteza suprarrenal o bien ser secundario a una hipersecreción de ACTH. También se puede producir un exceso de los glucocorticoides plasmáticos por la administración de cantidades excesivas de glucocorticoides. Debido a las acciones

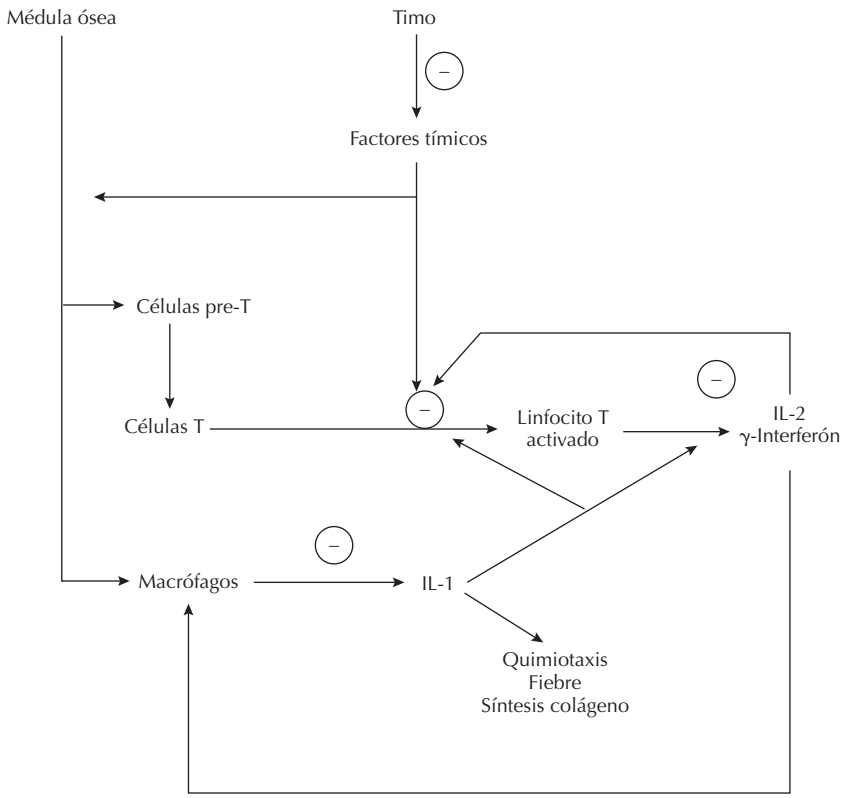


Figura 73.12. Acciones del cortisol sobre el sistema inmunitario y sitios principales donde actúa el cortisol para atenuar la inmunidad celular.

metabólicas del cortisol se produce intolerancia a la glucosa o tendencia a la hiperglucemia, estrías en la piel por inhibición de la síntesis de colágeno en el tejido conectivo, pérdida de la masa y del tono muscular, dificultad en la cicatrización de las heridas, disminución de la grasa corporal y acumulación de la misma en la cara y en la parte superior de la espalda. En los niños produce retraso del crecimiento por inhibición de la secreción de GH y por la acción de los glucocorticoides sobre el hueso, y en los adultos produce osteoporosis. Se puede producir retención de sodio, disminución de potasio e hipertensión arterial por su actividad mineralocorticoide. Dolores de cabeza, insomnio, depresión y úlceras pépticas son otros de los síntomas del exceso de glucocorticoides.

La carencia de cortisol puede ser producida por lesiones de la corteza suprarrenal, como es el caso de la enfermedad de Addison, en la que se produce un déficit tanto de glucocorticoides como de mineralocorticoides y es incompatible con la vida. La ausencia de cortisol produce incapacidad de soportar el estrés, hipoglucemia, hipotensión por disminución del tono vascular y del gasto cardíaco, retención del agua y expansión del líquido extracelular, pérdida de peso, problemas gastrointestinales y aumento de la incidencia de enfermedades autoinmunitarias. Si la enfermedad es secundaria a alteraciones hipofisarias, los individuos son pálidos debido a la escasez de las hormonas melanotropas MSH y ACTH; si, por el contrario, es de origen suprarrenal, al faltar la retroalimentación negativa de los glucocorticoides, aumenta mucho la secreción de ACTH y MSH, provocando hiperpigmentación de la piel.

ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Los principales andrógenos secretados por la suprarrenal son la DHEA y su sulfato. La ACTH es la principal estimulante de su secreción; sin embargo, cuando se administra ACTH exógena, la relación dosis-respuesta es mucho mayor para el cortisol que para la DHEA. Esto, junto con el hecho de que los cambios en la secreción de los andrógenos suprarrenales a lo largo del desarrollo no se acompañan de cambios en la secreción de cortisol, ha suscitado durante muchos años la búsqueda de una hormona estimulante de la secreción de los andrógenos suprarrenales.

La glándula suprarrenal fetal se compone de una zona externa subcapsular, que es la precursora de las tres zonas de la corteza adulta, y de una zona interna más grande (el 80% de la corteza) que constituye la corteza fetal. Los principales esteroides secretados por la corteza fetal son la DHEA, la pregnenolona, la 17-OH pregnenolona y sus sulfatos, mientras que las cantidades de cortisol secretados son mínimas. La mayor parte de la DHEA sintetizada se transforma en 16-hidroxi-DHEA, y ésta a su vez, será aromatizada por la placenta dando lugar a estriol. Esta unidad feto-placentaria se trata con más detalle en el capítulo correspondiente al embarazo.

La DHEA y la androstendiona tienen una acción androgénica débil. En el varón no tienen apenas efecto en comparación con la testosterona o con su metabolito activo la 5-α-dihidrotestosterona. Una parte de los andrógenos suprarrenales se transforma en testosterona en los tejidos periféricos. En el varón, la proporción de la testosterona circulante que es de origen suprarrenal es muy pequeña en comparación con la de origen testicular. Sin embargo, en la mujer el 60% de la testosterona plasmática proviene de la conversión periférica de los andrógenos suprarrenales y el resto es de origen ovárico.

Antes del comienzo de la pubertad aumenta la secreción de andrógenos suprarrenales, mientras que la de cortisol permanece constante. Este aumento de la secreción de los andrógenos suprarrenales, que se denomina adrenarquia, es el responsable del comienzo de la aparición de las características sexuales secundarias.

Deficiencias enzimáticas de la corteza suprarrenal

Las alteraciones de las enzimas de la esteroidogénesis suprarrenal son generalmente enfermedades genéticas hereditarias. La carencia de la actividad enzimática da como resultado una disminución de los productos de su reacción y un aumento de los esteroides precursores hasta donde se ha producido el fallo enzimático. Se suele producir una hiperplasia suprarrenal, al estar disminuida la secreción de cortisol y muy aumentada la de ACTH en la mayoría de los casos.

La deficiencia más frecuente es la de la 21-hidroxilasa, en la cual no se sintetizan adecuadamente ni el cortisol ni la aldosterona. Los niveles plasmáticos de renina y angiotensina están elevados, y se observan todos los síntomas producidos por una carencia de mineralocorticoides. Debido a la insuficiencia de cortisol, aumenta mucho la síntesis y secreción de ACTH, lo que produce pigmentación de la piel e hiperplasia suprarrenal, pudiendo llegar a alcanzar ésta un peso 5 a 10 veces superior al normal. Muchos de los esteroides precursores que se acumulan son andrógenos o pueden ser convertidos en andrógenos (Fig. 73.13), lo que produce virilización. Estos efectos son más acusados en las mujeres que en los varones, pudiendo llegar a producir agrandamiento del clítoris, aumento del desarrollo muscular y crecimiento del vello facial. Cuando el déficit enzimático es grande, se produce, entre otras alteraciones, masculinización de los genitales externos de los fetos de sexo femenino (véase Capítulo 78).

MÉDULA SUPRARRENAL

Biosíntesis y degradación de las catecolaminas

La síntesis de catecolaminas se realiza a partir de la tirosina (Fig. 73.14), que puede sintetizarse en el hígado o provenir de la dieta. La reacción limitante de la biosíntesis es la conversión de tirosina en dihidroxifenilalanina, catalizada por la tirosina hidroxilasa (TH). La actividad de esta enzima es el punto principal de regulación de la biosíntesis.

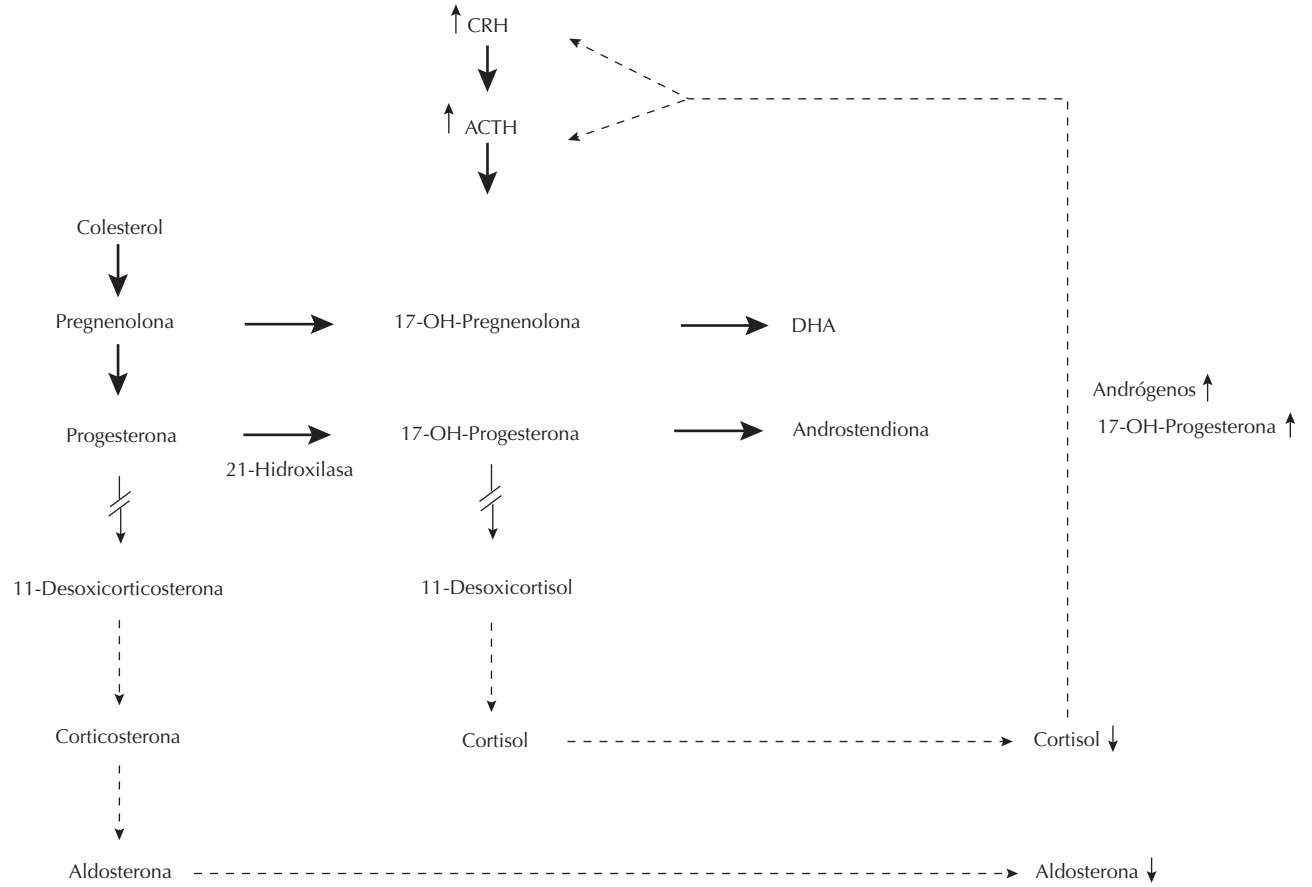


Figura 73.13. Consecuencias de la deficiencia de la enzima CYP21A2. La síntesis de esteroides a partir del paso mediado por esta enzima disminuye, por lo que se secreta aldosterona y cortisol en pequeñas cantidades. Al estar disminuida la secreción de cortisol, aumenta la de ACTH y CRH, lo que da lugar a una acumulación de andrógenos, progesterona y 17OH-progesterona, que también puede ser transformada en andrógenos. xxx bloqueo enzimático, xxx aumento de la síntesis, xxx disminución de la síntesis.

Se inhibe por la adrenalina y la noradrenalina, productos finales de la biosíntesis, y se estimula por fosforilación en respuesta a los estímulos que aumentan la secreción de catecolaminas. La formación de dopamina se realiza en el citosol por acción de la L-aminoácido descarboxilasa (AD); la dopamina entra en los gránulos cromafines donde es convertida en noradrenalina por la dopamina-β-hidroxilasa (DBH). De nuevo en el citosol, la feniletanolamina-N-metiltransferasa (PNMT) introduce un grupo metilo y se completa la biosíntesis con la formación de adrenalina.

El cortisol aumenta de manera selectiva el paso de noradrenalina a adrenalina, induciendo la síntesis de la PNMT, por lo que los glucocorticoides determinan la proporción de adrenalina y noradrenalina sintetizadas en las células cromafines. La médula suprarrenal, al recibir la sangre de la corteza, está sometida a grandes concentraciones de cortisol, por lo que, a diferencia de lo que ocurre en las neuronas simpáticas posganglionares, la adrenalina supone el 80% de las catecolaminas sintetizadas en la médula. De hecho, las células cromafines que se encuentran alrededor de los senos venosos corticomedulares tienen mayor proporción de adrenalina que las células próximas a las arteriolas medulares.

En los gránulos cromafines, las catecolaminas se almacenan junto con el ATP en una relación aproximada de 4:1 y en asociación con unas proteínas llamadas cromograninas; de este modo se impide la oxidación de las catecolaminas por las enzimas citosólicas.

La liberación de acetilcolina de las neuronas preganglionares simpáticas del nervio esplácnico aumenta la conductancia de las células cromafines al sodio, lo que provoca despolarización de la membrana celular, apertura de los canales de calcio, aumento del calcio citosólico y liberación de las catecolaminas, del ATP, de la dopamina-β-hidroxilasa y de todas las demás sustancias contenidas en los gránulos cromafines. La estimulación simpática aguda de la médula suprarrenal no sólo produce aumento de la liberación de catecolaminas, sino también aumento de su síntesis por activación de la tirosina hidroxilasa y de la dopamina-β-hidroxilasa (Fig. 73.14). La ACTH también estimula la síntesis de las dos enzimas mencionadas anteriormente y, por último, el cortisol aumenta selectivamente la de la PNMT.

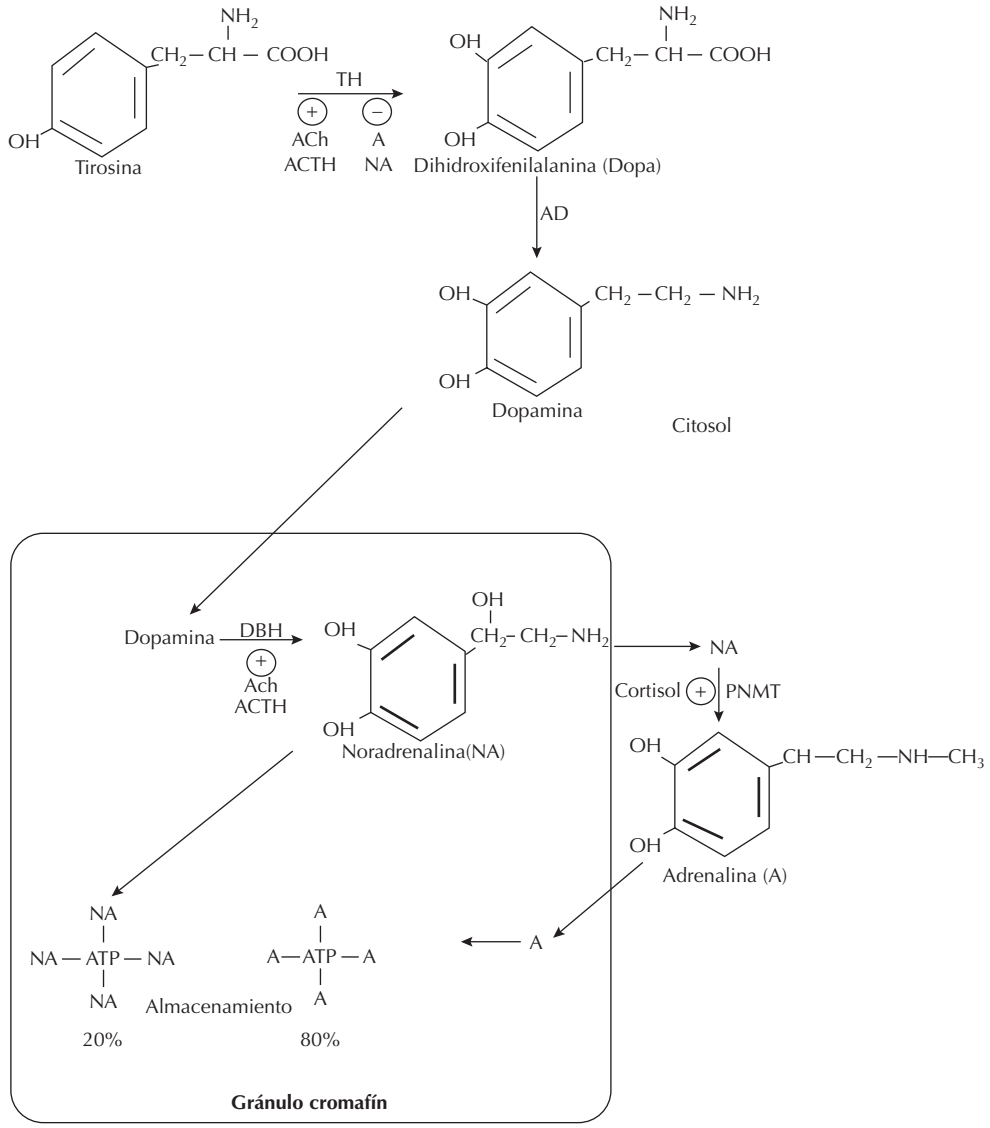


Figura 73.14. Biosíntesis de adrenalina y noradrenalina en la médula suprarrenal. AD = aminoácido descarboxilasa, DBH = dopamina-β-hidroxilasa, PNMT = feniletanolamina-N-metil-transferasa, TH = tiroxina hidroxilasa. La estimulación simpática preganglionar (Ach) y la ACTH aumentan la actividad de la TH y de la DBH, mientras que el cortisol activa la de la PNMT. Los productos finales de la biosíntesis A y NA inhiben la actividad de la TH.

Los niveles plasmáticos de catecolaminas son muy variables, ya que dependen del estado del individuo. En un sujeto normal en estado de reposo la concentración plasmática de adrenalina es de aproximadamente 50 pg/ml, y la de noradrenalina es de 200 pg/ml. La hemivida de las catecolaminas en la sangre es de aproximadamente 1-2 minutos, lo que hace que sus acciones cesen rápidamente una vez que termina el estímulo que ha desencadenado su secreción. La degradación de las catecolaminas se realiza fundamentalmente por oxidación y metilación, con formación de vanilmandélico (Fig. 73.15), que con los demás metabolitos se elimina en la orina en forma de sulfatos y glucuronatos.

Acciones de las catecolaminas

Toda la adrenalina plasmática deriva prácticamente de la médula suprarrenal, porque la liberada por el sistema nervioso central no puede atravesar la barrera hematoencefálica. Por el contrario, la noradrenalina plasmática proviene de la difusión desde las sinapsis noradrenérgicas de las neuronas simpáticas posganglionares, aunque en algunas situaciones, como el infarto de miocardio o el ejercicio intenso, la médula suprarrenal contribuye a una parte considerable a los niveles plasmáticos de noradrenalina.

A pesar de que la concentración plasmática de adrenalina es menor que la de noradrenalina, la primera de-

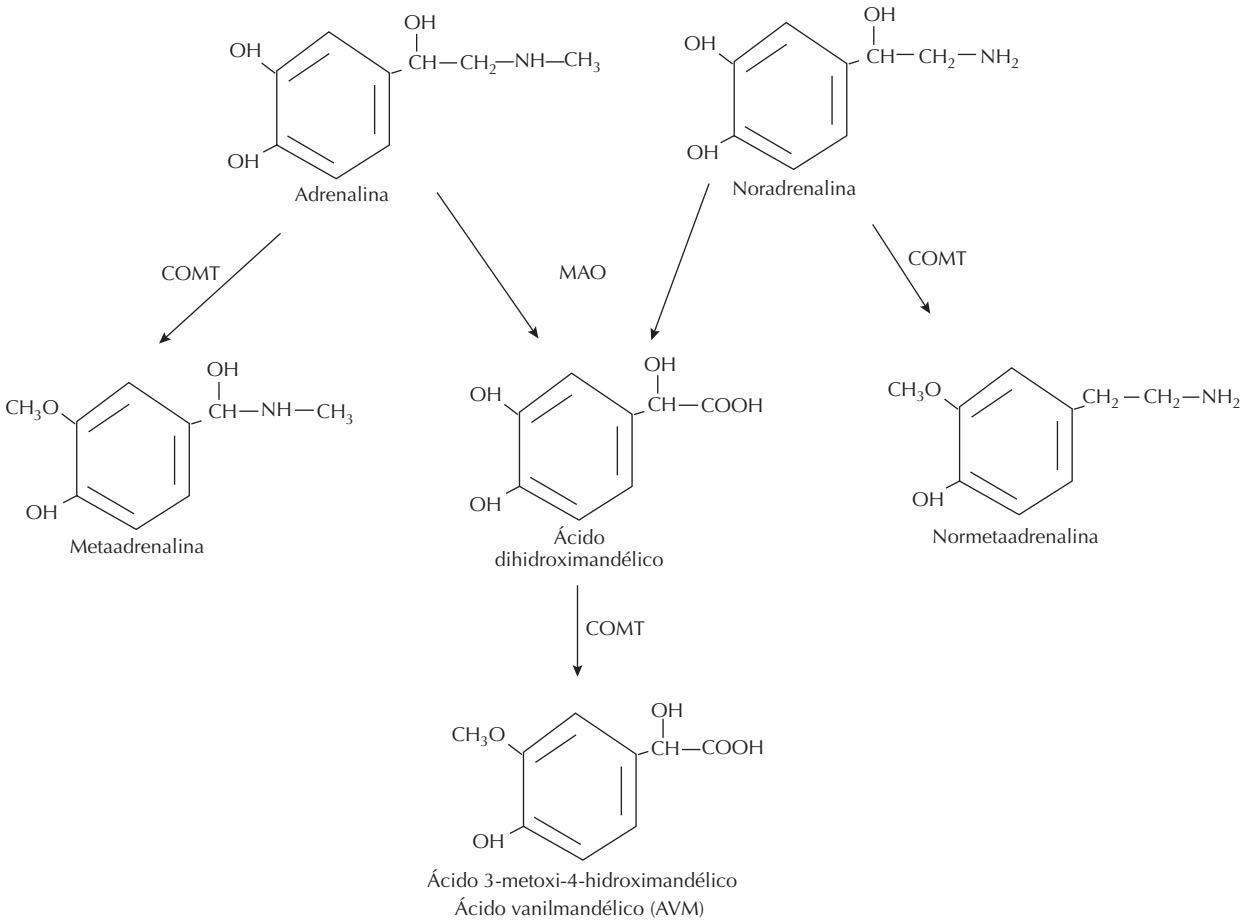


Figura 73.15. Degradación de las catecolaminas, COMT = catecol-*o*-metil-transferasa, MAO = monoaminooxidasa. Cerca del 35% de las catecolaminas en la orina aparecen como metaadrenalina y normetaadrenalina en forma libre o conjugada, el 60% en forma de AVM y, en muy pequeña proporción (2-3%), en forma de A o NA.

sarrolla sus acciones fisiológicas en el rango de sus concentraciones plasmáticas. Sin embargo, para tener una acción fisiológica, la concentración plasmática de noradrenalina debe aumentar casi hasta 10 veces. Los efectos de la noradrenalina se deben a su papel como neurotransmisor, y las concentraciones necesarias para que se activen sus receptores se generan localmente en los órganos efectores. Por este motivo, la adrenalina plasmática puede ser considerada como una hormona en el sentido estricto de la palabra, mientras que la noradrenalina plasmática reflejaría la actividad simpática y sus acciones fisiológicas estarían restringidas al órgano donde se ha liberado.

Al igual que en el caso de los glucocorticoides, casi todos los tejidos del organismo poseen receptores de membrana para la adrenalina y noradrenalina, y su activación, por lo tanto, desencadena múltiples respuestas fisiológicas, ayudando al organismo a resistir una situación de emergencia. A diferencia de los glucocorticoides, los efectos de la catecolaminas se expresan en cuestión de segundos y cesan rápidamente una vez que termina el estímulo. Las hormonas de la médula suprarrenal son idóneas para los ajustes homeostáticos rápidos y a corto plazo, mientras que las hormonas de la corteza tardan 30 minutos aproximadamente en realizar sus acciones, actuando más lentamente, de modo que la corteza amplifica los efectos de la médula (véase Capítulo 85).

Existen distintos tipos de receptores adrenérgicos para las catecolaminas, denominados α_1, α_2, β_1, β_2 y β_3. Tienen una distribución característica según los distintos tejidos del organismo, y su activación desencadena diferentes respuestas. La fisiología de los receptores adrenérgicos, su mecanismo de acción celular y las distintas acciones fisiológicas de las catecolaminas se analizan extensamente en el capítulo dedicado al sistema nervioso autónomo, por lo que desarrollaremos exclusivamente el posible papel fisiológico de la adrenalina como hormona circulante.

La adrenalina, junto con el glucagón, juega un papel importante en el restablecimiento de la glucemia tras una hipoglucemia. La adrenalina aumenta los niveles de glucosa en sangre mediante dos mecanismos distintos (Fig. 73.16). Por un lado, estimula en el hígado la glucogenólisis y la gluconeogénesis e inhibe la síntesis de glucógeno, dando como resultado un aumento de la liberación hepática de glucosa. Por otro lado, inhibe en el páncreas la secre-

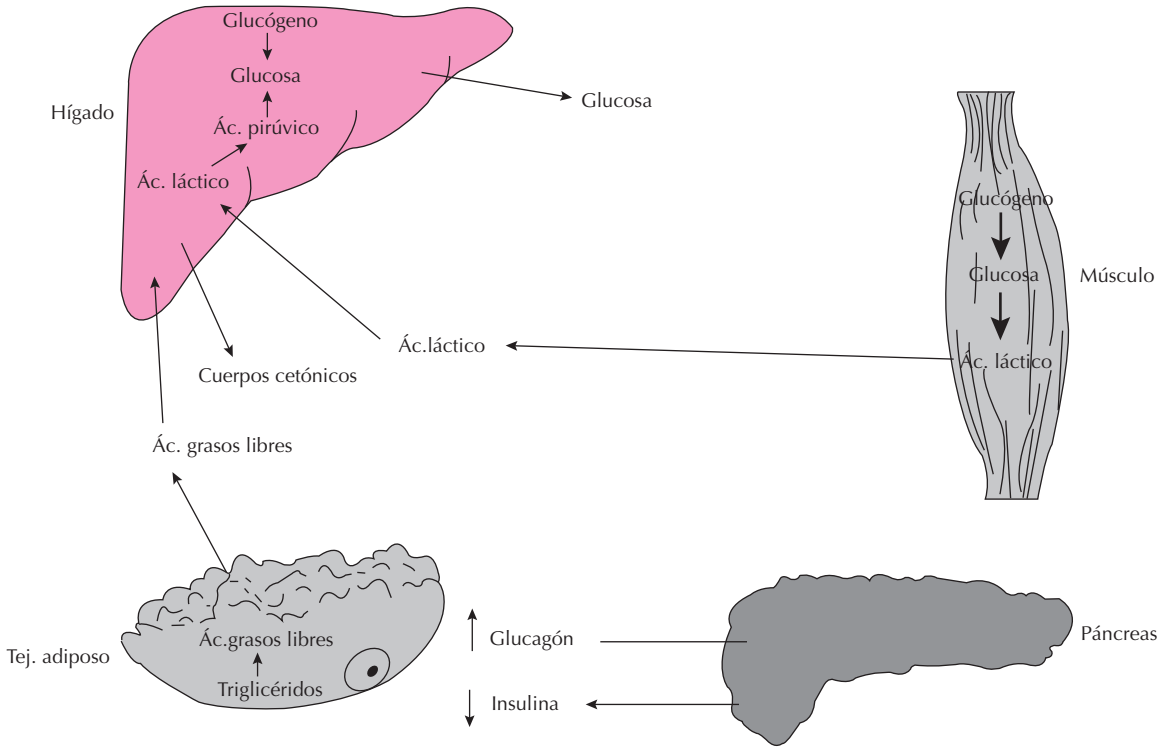


Figura 73.16. Acciones metabólicas de la adrenalina.

ción de insulina y estimula la de glucagón. Además, antagoniza la acción de la insulina sobre la entrada de glucosa en las células musculares y del tejido adiposo.

La adrenalina estimula la glucogenólisis en el músculo esquelético. Al no poseer éste la glucosa-6-fosfatasa, la glucosa producida no puede difundir a la circulación y aumenta la producción de ácido láctico. El ácido láctico constituirá un sustrato adicional para la gluconeogénesis hepática. La adrenalina tiene una gran acción lipolítica, y produce liberación de glicerol y ácidos grasos libres a partir de los triglicéridos almacenados en los adipocitos.

El aumento de la secreción de catecolaminas medulares durante el ejercicio o el estrés produce consumo del glucógeno muscular, reutilización hepática del ácido láctico liberado por el músculo y aumento de los ácidos grasos libres como sustratos energéticos alternativos. En estos efectos metabólicos la adrenalina es mucho más potente que la noradrenalina.

Las acciones de la adrenalina sobre el sistema cardiovascular no son exactamente iguales a las de la noradrenalina (Tabla 73.2), debido a que su afinidad por los distintos receptores adrenérgicos es diferente. En el corazón, tanto la adrenalina como la noradrenalina aumentan la frecuencia cardíaca, la fuerza de contracción y la velocidad de conducción.

La noradrenalina aumenta la presión arterial media, por aumento de la presiones sistólica y diastólica. Sin embargo, la adrenalina no modifica o aumenta ligeramente la presión arterial media, ya que aumenta la presión sistólica, pero disminuye la diastólica. La adrenalina produce un aumento muy marcado del flujo sanguíneo en el músculo esquelético, mientras que la noradrenalina no lo modifica apenas, por lo que la adrenalina disminuye la resistencia periférica total y la noradrenalina la aumenta por su acción vasoconstrictora.

El efecto global de las acciones de la adrenalina sobre el sistema cardiovascular es el desvío de la sangre hacia el músculo esquelético, corazón e hígado, lo que garantiza el aporte de sustratos para la producción de energía necesaria para los órganos vitales y el músculo en el ejercicio.

Tabla 73.2. Respuesta cardiovascular a la infusión intravenosa de adrenalina (A) o noradrenalina (NA)

	A	NA
Presión arterial		
sistólica	+	+
diastólica	–	+
media	=/+	+
Gasto cardíaco	+	+
Resistencia periférica total	–	+
Flujo sanguíneo		
músculo esquelético	+	=/+
hepático	+	–
coronario	+	+
renal	–	–
cutáneo	–	–

Otras hormonas secretadas por la medula suprarrenal

Además de las catecolaminas, en los gránulos cromafines de la médula suprarrenal se encuentran diversas hormonas y neurotransmisores. La met-encefalina y la leu-encefalina están en concentraciones altas. Aunque ambas secuencias peptídicas están comprendidas en la molécula de la POMC, en la médula suprarrenal se sintetizan a partir de otro precursor distinto, la proencefalina. Las encefalinas se almacenan y secretan junto con la adrenalina; su papel fisiológico no se conoce bien, aunque se ha sugerido que podrían ejercer sus acciones durante el estrés. En la médula suprarrenal se han aislado numerosos péptidos y neurotransmisores como la CRH, los péptidos derivados de la POMC, la somatostatina, la neurotensina, la sustancia P, la serotonina y el GABA (ácido gamma aminobutírico). Al igual que en el caso de las encefalinas, sus respectivas funciones fisiológicas no se conocen.

BIBLIOGRAFÍA

Agarwal MK, Mirshahi M. General overview of mineralocorticoid hormone action. *Pharmacol Ther* 1999; 84:273-326.

Antoni FA. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: Advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. *Endocrine Reviews* 1986; 7:351-378.

Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ Dec* 2002; 26:8-20.

Buckbinder L, Robinson RP. The glucocorticoid receptor: molecular mechanism and new therapeutic opportunities. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1:127-36.

Carmichael SW . *The adrenal medulla*. Cambridge University Press, 1986.

Claman HN. Corticosteroid as immunomodulators. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993; 685:288-292.

Claman HN. Corticosteroids-inmunologic and anti-inflamatory effects. En: Berzi I, Kovacs K, (eds.). *Hormones and Immunity*. MTP Press Limited, 1987; 38-42.

D'Agata R, Chrousos GP. Recent advances in adrenal regulation and function. *Serono symposia publications from Raven Press,* vol. 40, 1987.

Dallman MF *et al*. Regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during stress: feedback, facilitation and feeding. *Seminars in The Neuroscience* 1994; 6:205-213.

Eaton DC, Malik B, Saxena NC, Al-Khalili OK, Yue G. Mechanisms of aldosterone's action on epithelial Na + transport. *J Membr Biol Dec* 2001; 184:313-9.

Eskandari F, Webster JI, Sternberg EM. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:251-65.

Farman N, Rafestin-Oblin M-E. Multiple aspect of mineralocorticoid selectivity. *Am J Physiol* 2001; 280:F181-F192.

Feling P *et al*. *Endocrinology and metabolism*. 3ª ed. McGraw-Hill, 1995.

Ganong WP *et al*. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis revised. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol 512, 1987.

Hirata F *et al*. Regulation of prostaglandin formation by glucocorticoids and their second messenger, lipocortins. *Journal of Steroid Biochemistry* 1987; 27:1053-1056.

Hornsby PJ. Physiological effects of steroids on the function of the adrenal cortex. *Journal of Steroid Biochemistry* 1987; 27:1161-1171.

Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocrine Reviews* 1984; 5:1-24.

Manelli F, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:79-85.

Mc Kay Li and Cidlowski JA. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kB and steroid receptor-signaling pathways. *Endocrine Reviews* 1999; 20:435-459.

Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocrine Reviews* 1988; 9:295-318.

MitchellKD, Navar LG. The renin-angiotensin-aldosterone system in volume control. En: Baylis PH (ed.). *Water and salt homeostasis in health and disease*. *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989; 3:393-430.

Muller J. Steroidogenesis in the zona glomerulosa cell: the complexity of its regulation. En: Mantero F, Vecsei P (eds.). *Corticosteroids and peptides hormones in hypertension*. *Serono symposia Publications from Raven Press* 1987; 39:43-57.

Munk A *et al*. Physiological function of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Reviews* 1984; 5:25-44.

Ngarmukos C, Grekin RJ. Nontraditional aspects of aldosterone physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:E1122-7.

Owens MJ, Nemeroff C. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacological Reviews* 1991; 43:425-473.

Pearce D, Bhargava A, Cole TJ. Aldosterone: its receptor, target genes, and actions. *Vitam Horm* 2003; 66:29-76.

Raffin-Sanson ML, de Keyzer Y, Bertagna X. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:79-90.

Rivier C, Plotsky PM. Mediation by corticotropin releasing factor (CRF) of adenohypophyseal hormone secretion. *Annual Review of Physiology* 1986; 48:475-494.

Rogerson FM, Fuller PJ. Mineralocorticoid action. *Steroids* 2000; 65:61-73.

Schaaf MJ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 83:37-48.

Spät A. Glomerulosa cell—a unique sensor of extracellular K^+ concentration. Mol Cell *Endocrinol* 2004; 217:23-26.

Spat A, Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiological Reviews* 2004; 84:489-539.

Ungar A, Phillips JH. Regulation of the adrenal medulla. *Physiological Reviews* 1963; 63:787-843.

Unwin RJ, Giebish GH. Physiological actions of aldosterone on the kydney. En: Larhag JH, Brenner BM (eds.). *Hypertension: Pathology, diagnosis and management,* 2ª ed. Raven Press, 1995; 2185-2002.

Wilson JD, Foster DW. *Texbook of endocrinology*. Saunders Company, 1992.

Yeap SS, Hosking DJ. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Current Opinion in Endocrinology *and Diabetes* 1995; 2:248-254.

Capítulo 74

Páncreas endocrino

Elena Vara Ameigeiras

- Introducción
- Hormonas pancreáticas: insulina, glucagón, somatostatina, TRH, amilina
- Péptidos de tipo insulina (IGF, insulin-like growth factors) (véase capítulo 69)
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El páncreas es un órgano situado cerca del intestino delgado y formado por dos tipos diferentes de tejidos: el tejido exocrino, que cuantitativamente constituye la parte más importante del páncreas, y el tejido endocrino, responsable de la síntesis y liberación de hormonas.

La porción endocrina del páncreas está constituida por pequeñas agrupaciones celulares conocidas como islotes de Langerhans o, simplemente, islotes (Fig. 74.1). Dependiendo de las especies, los islotes constituyen aproximadamente el 5-20% de la masa celular pancreática en los mamíferos adultos y están compuestos por aproximadamente 1000 células endocrinas de distintos tipos:

Células beta (células β). Producen insulina y TRH y constituyen aproximadamente el 70% de las células de los islotes.

Células alfa (células α). Productoras de glucagón. Constituyen aproximadamente el 25% de las células de los islotes.

Células delta (células δ). Producen somatostatina y constituyen aproximadamente el 5% de las células de los islotes.

Células PP. Producen polipéptido pancreático. Sólo se encuentran trazas.

Estas células endocrinas representan el 60% de las células de los islotes. El resto son células nerviosas endoteliales y células del tejido conectivo, como fibroblastos y macrófagos. Además, las células de los islotes contienen metaloproteinasa, metalotienina, quinasas dependientes de ciclina, factores de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*), y otros péptidos y enzimas. Así, la función del islote no es sólo secretar insulina y otras hormonas pancreáticas, sino que puede ser considerado como un órgano complejo cuya misión principal es mantener la homeostasis de la glucosa.

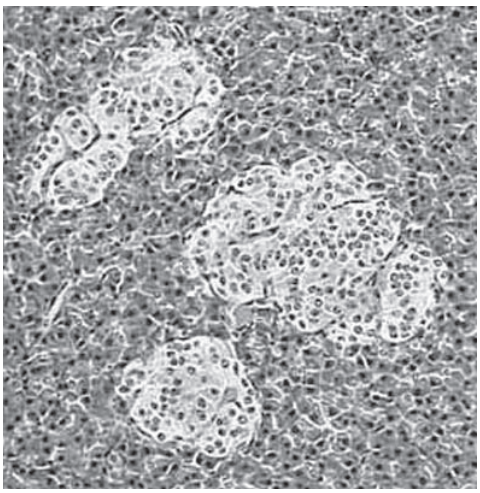


Figura 74.1. Microfotografía de un islote de Langerhans inmerso entre tejido exocrino.

La organización de estas células varía de unas especies a otras, pero de forma general puede decirse que las células α y δ se encuentran en la superficie, rodeando a las células β situadas en el centro del islote. En el ser humano grandes vasos dividen el islote en unidades, cada una de las cuales consiste en una unidad central rodeada por células α y δ.

En el ser humano y otras especies se ha establecido que la composición celular endocrina, así como su distribución en los islotes, es diferente entre las distintas regiones del páncreas de acuerdo con sus también diferentes embriología, vasculatura, tipo de células exocrinas y contenido de hidrolasa. Los islotes del área ventral (duodenal o "cabeza"), al igual que los islotes del área dorsal (esplénica o "cola"), irrigada por la arteria esplénica. La proporción de células β es menor en los islotes del área ventral (17%) que en los islotes del área dorsal (74%). La región periférica de ambos tipos de islotes contiene células productoras de polipéptido pancreático, glucagón y somatostatina. En los islotes del área ventral, las células productoras de polipéptido pancreático representan un porcentaje mucho mayor con respecto al número total de células endocrinas comparadas con las células α productoras de glucagón. En el caso de los islotes de área dorsal ocurre lo contrario. El número de células δ productoras de somatostatina es del mismo orden de magnitud para los dos tipos de islotes. Esta distribución no azarosa de las células endocrinas de los islotes sugiere una posible interrelación funcional de las mismas. Se postula que la actividad de la célula β en los islotes ventrales y dorsales podría estar influenciada por las diferencias en las concentraciones locales de las hormonas secretadas por las otras células endocrinas y/o por comunicaciones directas entre las células endocrinas vecinas. Estas distintas proporciones entre las células endocrinas podrían verse alteradas en algunos casos, como por ejemplo en la pancreatitis crónica.

Se han encontrado diferencias en la secreción y biosíntesis de insulina entre los islotes de la región ventral y dorsal bajo concentraciones estimulantes de glucosa (no en condiciones basales), observándose un aumento de ambos parámetros en los islotes de la región dorsal, ricos en glucagón, con respecto a los de la ventral, ricos en polipéptido pancreático.

HORMONAS PANCREÁTICAS: Insulina, glucagón, somatostatina, TRH, amilina

Las hormonas pancreáticas juegan un papel fundamental en la regulación del metabolismo de los nutrientes en el organismo. Su papel mejor conocido es el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. El organismo necesita que los niveles de glucosa en sangre varíen lo mínimo posible, y las hormonas responsables del mantenimiento de los niveles plasmáticos de glucosa son la insulina y el glucagón. Tanto la insulina como el glucagón son

hormonas liberadas por el páncreas, en concreto por los islotes de Langerhans pancreáticos, en respuesta a los niveles de glucosa en sangre, pero de manera opuesta. La insulina se libera cuando los niveles de glucosa aumentan y, por el contrario, el glucagón se libera en respuesta a la disminución de los niveles de glucosa. La acción coordinada de ambas hormonas hace que los niveles de glucosa se mantengan sin variaciones o con variaciones mínimas (70-110 mg/100 mL), independientemente del estado nutritivo de nuestro organismo.

Insulina

La insulina fue la primera hormona polipeptídica cuya estructura y secuencia de aminoácidos fue dada a conocer a mediados de la década de 1950, e inicialmente fue identificada como un factor pancreático que disminuía la hiperglucemia tanto en perros como en seres humanos diabéticos.

Estructuralmente es una proteína globular pequeña que contiene dos cadenas polipeptídicas: A (21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos), unidas por dos puentes disulfuro que conectan A7-B7 y A20-B19. Un tercer puente disulfuro conecta los residuos 6 y 11 de la cadena A (Fig. 74.2). La hormona contiene una alta proporción de residuos hidrofóbicos y se asocia fácilmente formando dímeros mediante la formación de puentes de hidrógeno entre los extremos C terminal de la cadena B. En presencia de Zn, estos dímeros pueden asociarse formando hexámeros. Estas interacciones pueden tener cierta importancia clínica, ya que los monómeros y dímeros difunden fácilmente en la sangre, mientras que los hexámeros lo hacen mucho más lentamente. Esto ha sido importante a la hora de diseñar análogos sintéticos de la hormona, ya que pequeñas alteraciones en la secuencia de aminoácidos pueden cambiar esta propiedad de asociarse en polímeros.

Aunque la secuencia de aminoácidos puede variar en las distintas especies, hay varias regiones de la cadena que están altamente conservadas entre las distintas especies, incluyendo las posiciones de los tres puentes disulfuro, los residuos hidrofóbicos del extremo C terminal de la cadena B y las regiones N y C terminal de la cadena A. Esta similitud en la secuencia de aminoácidos de las distintas insulinas hace que la conformación tridimensional sea muy semejante en las diferentes especies y que la insulina de una especie animal sea activa en otros animales. De hecho, la insulina de cerdo se ha utilizado mucho tiempo en el tratamiento de seres humanos.

La insulina se sintetiza como una preprohormona grande que tiene una secuencia líder o péptido señal que parece ser responsable del transporte a las membranas del retículo endoplásmico, donde este péptido señal es hidrolizado por una peptidasa y se forma la proinsulina. Ésta es una cadena polipeptídica con tres puentes disulfuro y con dos zonas específicas de hidrólisis que consisten en un doblete de aminoácidos básicos Lys-Arg y Arg-Arg. La hidrólisis de la proinsulina a estos niveles conduce a la formación de las dos cadenas de insulina (Fig. 74.2). Además se forman cantidades equimolares de péptido C (Fig. 74.3). Los puentes disulfuro no son afectados por el procesamiento. La conversión de proinsulina en insulina y péptido C puede transcurrir en varios pasos e implica la actuación de las proconvertasas PC 1/3 y PC2. La PC1/3 actúa preferentemente sobre el extremo C terminal de la cadena B rompiendo su unión con el péptido C, mientras que PC2 actúa rompiendo la unión entre el extremo C terminal del péptido C y la cadena A.

La insulina y el péptido C se almacenan en cantidades equimolares en los gránulos de secreción. Cuando llega un estímulo apropiado, los gránulos se fusionan con la membrana plasmática liberando a la circulación cantidades equimolares de insulina y péptido C. Se pueden liberar también pequeñas cantidades de proinsulina; en condiciones normales no superan el 5%, pero en ciertas situaciones, por ejemplo tumores de las células de los islotes, se liberan en cantidades mayores de las usuales.

Aunque la secreción de insulina está controlada por una serie compleja de señales nerviosas (neurotransmisores), hormonales (hormonas gastrointestinales) y nutricionales, la glucosa está considerada como la primera señal reguladora de la secreción de insulina (Tabla 74.1). La secreción de insulina estimulada por glucosa requiere que el azúcar sea metabolizada generando una serie de señales metabólicas en la célula β. La concentración límite de glucosa para la secreción de insulina es de 80-100 mg %, que corresponde a los niveles de glucosa plasmática en el ayu-

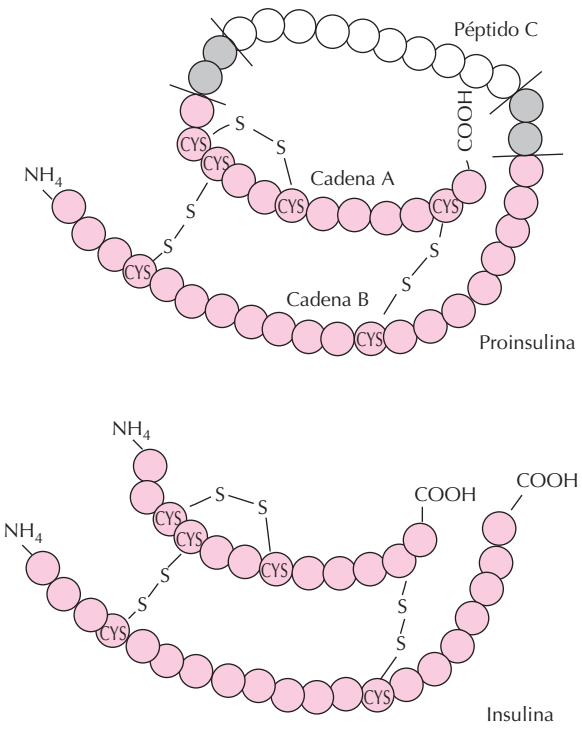


Figura 74.2. Estructura de la proinsulina y la insulina.

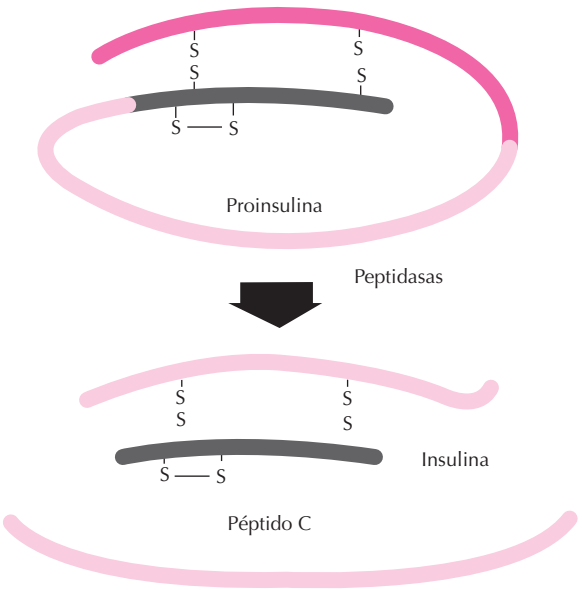


Figura 74.3. Procesamiento de la proinsulina a cantidades equimolares de insulina y péptido C.

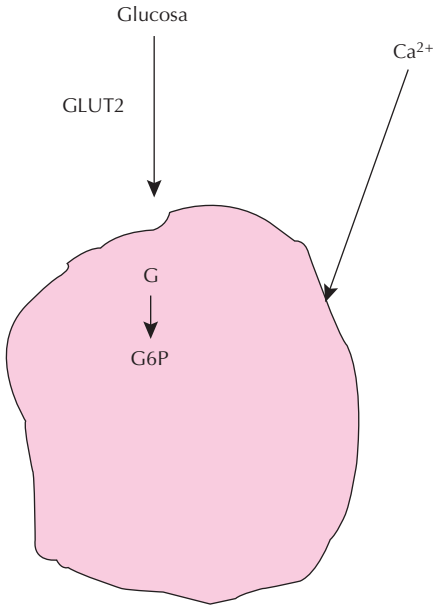


Figura 74.4. Transporte, mediado por trasportadores GLUT, de la glucosa al interior de la célula.

no; la máxima respuesta es obtenida a concentraciones de glucosa de 300-500 mg %.

La secuencia exacta de acontecimientos implicados en la estimulación de la secreción de insulina no ha sido totalmente identificada, pero generalmente se aceptan una serie de premisas: transporte de glucosa al interior de la célula β facilitado por transportadores GLUT (Fig. 74.4) y, ya en el interior de la célula, su fosforilación a glucosa 6 fosfato (G6P) por un proceso de difusión facilitada, o transporte pasivo facilitado.

En la membrana plasmática de las células de los mamíferos se ha identificado una familia de transportadores pasivos para la glucosa conocidos como glucosa permeasas. Se han descrito al menos seis miembros de esta familia, que se denominan GLUT1, GLUT2….GLUT6. Todos tienen 12 segmentos hidrófobos considerados como las regiones transmembrana, y la dirección de transporte es hacia el interior de la célula, ya que los niveles extracelulares de glucosa son del orden de 5 mmol/L, y la mayoría de las células metabolizan rápidamente la glucosa, manteniendo concentraciones intracelulares bajas. El transportador cataliza un mecanismo "uniporte" que presenta una actividad máxima con D-glucosa, pero que puede translocar también D-galactosa, D-manosa, D-arabinosa y otros D-monosacáridos y glicerol (no transporta D-fructosa, ni formas L de los monosacáridos).

Los distintos transportadores de glucosa se distribuyen de forma diferente en los distintos tejidos. Además, diferentes tejidos poseen diferentes combinaciones de transportadores, lo que hace que cada tejido presente unas características distintas del transporte de glucosa. Muchas células tienen transportadores con una baja Km que equilibran rápidamente la glucosa a través de la membrana plasmática. Estos transportadores normalmente se encuentran acoplados funcionalmente a una hexoquinasa (HK), también de baja Km, que fosforila rápidamente a la glucosa a glucosa-6-fosfato. En otros casos, sobre todo en ciertas situaciones metabólicas (ayuno), pueden funcionar transportadores con Km alta acoplados a una HK de Km alta regulable o a la glucoquinasa (GK) en el hígado y en los islotes de Langerhans.

De los seis transportadores GLUT, el GLUT1 y el GLUT3 se encuentran en la superficie de las células todo el tiempo; el GLUT4 se almacena en el citoplasma en ausencia de insulina, y responde a la insulina desplazándose a la membrana celular (los eritrocitos no responden a la insulina porque sólo tienen GLUT1). Además, muchas células pueden cambiar la expresión de transportadores según las circunstancias; por ejemplo, el hígado expresa más GLUT1 y GLUT3 durante el ayuno. En algunos modelos de diabetes puede disminuir el número de transportadores mientras que en los insulinomas se ha descrito un aumento de GLUT1 y GLUT3.

Tabla 74.1. Factores que afectan la liberación de insulina

Estimulantes	Inhibidores
Hiperglucemia	Hipoglucemia
Aminoácidos	Somatostanina
Ácidos grasos	Norepinefrina
Hormonas gastrointestinales	Epinefrina
Acetilcolina	

En las células β el transportador más importante parece ser el GLUT2, que se localiza preferentemente en las zonas de membrana cercanas a las células endocrinas. Como ya se ha indicado, el GLUT2 se asocia a una GK, formando parte de lo que se podría denominar sistema sensor de glucosa. Este sistema GLUT2/GK podría ser regulado de forma independiente por glucosa e insulina, probablemente regulando la asociación de la GK con los gránulos secretores y la actividad del enzima dentro de la célula β.

El aumento de la concentración de glucosa dentro de la célula β conduce a una despolarización de la membrana y a la entrada de calcio del espacio extracelular. El mecanismo por el que la glucosa induce esta despolarización no está claro, pero podría ser el resultado del metabolismo de la glucosa, de la modificación de la relación ATP/ADP, etc. Además, el aumento de los niveles de glucosa en la célula β podría también activar mecanismos independientes de calcio que participen en la secreción de insulina. Además se ha identificado la presencia de una proteína quinasa dependiente de AMP en las células beta. Los cambios en la actividad de esta quinasa son importantes para la regulación del gen piruvato quinasa, y puede participar en la regulación del promotor de la pre-pro-insulina.

Mecanismo de acción de la insulina

La insulina es una hormona peptídica, y como todas las hormonas peptídicas, para ejercer sus acciones debe unirse a un receptor de membrana en las células diana, lo que conduce a la generación de segundos mensajeros. Como muchos otros receptores, el receptor de insulina se encuentra en la membrana plasmática y está constituido por dos subunidades α y dos subunidades β unidas por puentes disulfuro (Fig. 74.5). Las subunidades α son completamente extracelulares, y en ellas reside la zona de unión de la insulina, mientras que las subunidades β atraviesan la membrana plasmática, con su extremo C terminal en el interior de la célula. En esta región C terminal hay una actividad quinasa que se estimula por la unión de la insulina a la zona extracelular del receptor. La unión de la insulina al receptor induce cambios conformacionales y autofosforilaciones de residuos de tirosina (Tyr) localizados en la región citoplásmica del receptor; esto da como resultado la activación de una actividad Tyr-quinasa que puede fosforilar residuos de Tyr en el citoplasma de las células diana, transmitiendo así la señal al interior de la célula. El resultado neto de estas fosforilaciones incluye una serie de efectos metabólicos a corto plazo (Tabla 74.2). Sobre el metabolismo de los hidratos de carbono estimula la captación y utilización intracelular de glucosa. En la glucólisis induce un aumento de los enzimas clave de la vía: glucoquinasa (GK), fosfofructoquinasa (PFK) y piruvato quinasa (PK) (Fig. 74.6). Sobre la glucoquinasa, estimula su inducción a nivel genético; sobre la fosfofructoquinasa, la insulina, a través de la activación de una fosfatasa específica, favorece el aumento de los niveles del

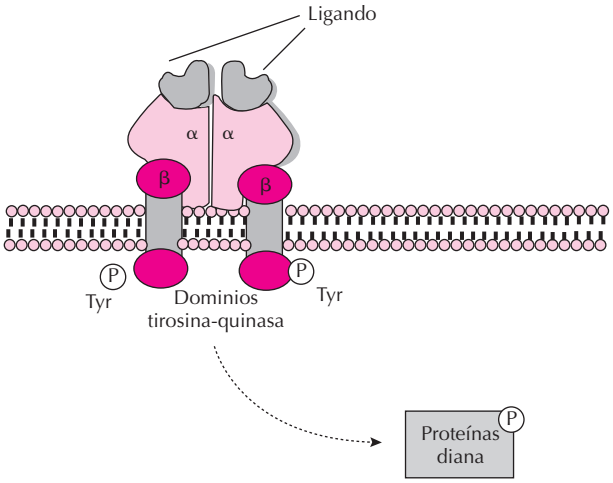


Figura 74.5. Esquema del receptor de insulina.

efector positivo fructosa 2,6 bifosfato. La piruvato quinasa es fuertemente activada por la fructosa 1,6 bifosfato; así, su regulación está ligada a la de la fosfofructoquinasa y, por tanto, las situaciones que favorecen un flujo mayor a través de la fosfofructoquinasa activan a la piruvato quinasa. Además en el hígado, la enzima hepática está sujeta a una modulación covalente, siendo activa la forma desfosforilada, que se favorece por la correspondiente fosfatasa específica que es activada por insulina.

En el hígado y el músculo, la glucosa-6-P puede isomerizarse a glucosa-1-P e incorporarse al glucógeno por acción de la glucógeno sintetasa, que también es activada por insulina, que favorece la forma desfosforilada de la enzima.

La acción neta de la insulina es disminuir los niveles de glucosa en sangre.

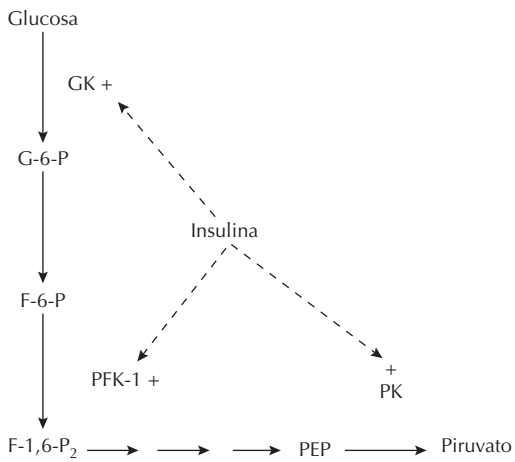


Figura 74.6. Regulación de las enzimas clave en la utilización de la glucosa por la insulina.

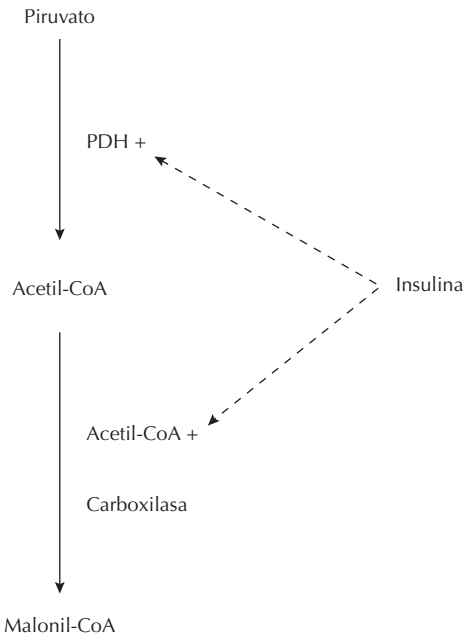


Figura 74.7. Efecto activador de la insulina sobre la síntesis de lípidos.

Sobre el metabolismo de los lípidos tiene un efecto lipogénico, favoreciendo su síntesis (Fig. 74.7). Activa a la piruvato deshidrogenasa y a la acetil CoA carboxilasa. Además, la insulina es un potente inhibidor de la lipólisis, ejerciendo así un efecto anabólico indirecto.

Sobre las proteínas también tiene un efecto anabólico, estimulando su síntesis y retardando su degradación. Probablemente estos efectos son ejercidos regulando la transcripción de ARN mensajeros específicos. La insulina ejerce también efectos a largo plazo (Tabla 74.2), también mediados por la activación de una tirosina quinasa.

Aunque en un principio se pensó que los efectos de la insulina no eran mediados por mensajeros, en la actualidad se piensa que sí es posible. Probablemente el receptor se acopla a una fosfolipasa C específica que cataliza la hidrólisis de glucosil-fosfatidil-inositol (GPI) en la membrana plasmática liberando inositol-fosfoglucano (IPG), que puede actuar como segundo mensajero activando proteína fosfatasas que desfosforilen enzimas específicas de las vías metabólicas. Por otra parte, la actividad tirosina quinasa puede fosforilar proteínas intracelulares que serían responsables de los efectos a largo plazo. El receptor fosforila distintos sustratos intracelulares, incluyendo la proteína IRS-1 (sustrato 1 del receptor de insulina) y proteínas SHC, que después de ser fosforiladas pueden asociarse a otras proteínas, p85, syp, o Grb2. La formación del complejo IRS-1-p85 activa a la PI3 quinasa, que puede inducir mitogénesis o el movimiento del transportador de glucosa (GLUT4) a la superficie de la célula, aumentando la utilización de glucosa (Fig. 74.8).

El complejo SHC-Grb2 estimula la unión de GTP a ras, induciendo una cascada de fosforilaciones y desfosforilaciones en las que intervienen el protooncogén raf, MEK, MAPK, lo que puede traducirse en efectos a largo plazo (Fig. 74.9).

Tabla 74.2. Efectos de la insulina

Efectos a corto plazo	Efectos a largo plazo
Aumento de GLUT4	Aumento de la síntesis de glucógeno
Aumento del transporte de aminoácidos	Aumento de la lipogénesis
Disminución de ácidos grasos libres	Aumento de la síntesis de proteínas
Aumento de la captación de glucosa	
Aumento de la utilización de glucosa	

Efectos fisiológicos

La insulina desempeña un papel central en el control del metabolismo intermediario, y tiene efecto no sólo sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, sino también sobre el metabolismo de lípidos y proteínas. En consecuencia, las alteraciones en la producción de insulina pueden tener efectos devastadores en la mayor parte de órganos y tejidos.

La insulina estimula la captación de sustratos combustibles en algunas células, el almacenamiento de combustibles (lípidos y glucógeno) y la biosíntesis de macromoléculas (ácidos nucleicos y proteínas). Los efectos específicos consisten:

– en el hígado:

Activación de la glucólisis y aumento de la síntesis de ácidos grasos y triacilgliceroles, así como de la síntesis de glucógeno, mientras que produce inhibición de la gluconeogénesis.

Como se dijo anteriormente el hígado expresa más GLUT1 y GLUT3 durante el ayuno.

– en el músculo:

Produce aumento de la captación de glucosa, aumento de la síntesis de glucógeno y aumento de la captación de aminoácidos, con la consiguiente activación de la síntesis de proteínas musculares, y la inhibición de la degradación proteica. Para ello activa la captación intestinal de aminoácidos, aumenta todos los mecanismos que estimulan la incorporación de aminoácidos dentro de la célula y estimula todos los factores implicados en la síntesis proteica; además, estimula la fosforilación de la proteína L6 ribosómica y estimula la síntesis de ribosomas, al tiempo que inhibe la actividad de los lisosomas que producen degradación proteica.

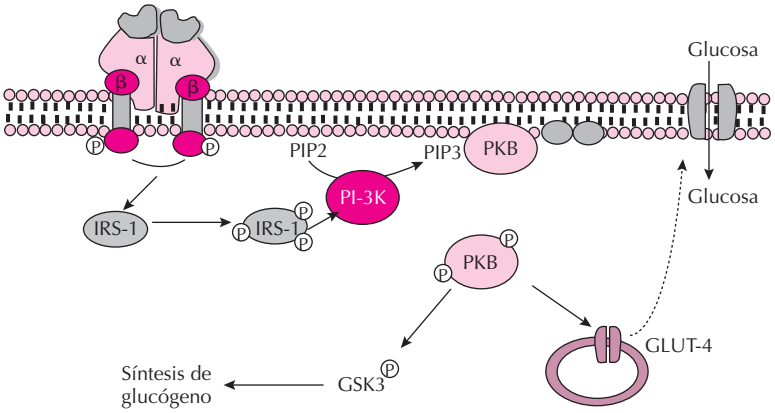


Figura 74.8. Esquema de la transducción de señales de la insulina: efectos a corto plazo.

– en el tejido adiposo:

Favorece el almacenamiento de las grasas activando todos los pasos que comprende la lipogénesis, es decir, aumento de la síntesis de ácidos grasos y triacilgliceroles y aumento de la captación de glucosa. Para ello aumenta la lipoproteín-lipasa, que estimula la absorción intestinal de ácidos grasos y la ácido graso-sintetasa, estimulando la α-glicerol-fosfato, que favorece la formación de triglicéridos. Además, inhibe la secreción de lipasa que degrada las grasas del tejido adiposo y que es aumentada por los corticoides y la adrenalina. En el tejido adiposo parece tener una acción importante el GLUT4

– sobre los iones:

Tiene un efecto importantísimo sobre el K^+, ya que la insulina estimula directamente la captación de K^+ al interior de las células. Por eso hay que tener este efecto muy en cuenta cuando, en el diagnóstico o a lo largo del tratamiento de la diabetes, un sujeto presenta un episodio de falta de insulina con desarrollo de acidosis y es tratado, pues:

1. conforme lo tratemos, el K^+ que estaba fuera de las células va a entrar rápidamente por efecto directo de la insulina
2. conforme disminuye la acidosis, el K^+ va a entrar en el interior de las células intercambiándose con H^+ que va a salir
3. conforme disminuye la glucemia, el agua va a entrar en las células y arrastra consigo al K^+

Todo esto lleva a una hipopotasemia asociada a un aumento de K^+ intracelular, que puede ser mortal al producir incluso parada cardíaca en sístole.

Hay una citoquina producida por los adipocitos, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), que también producen los macrófagos y las células del sistema inmunita-

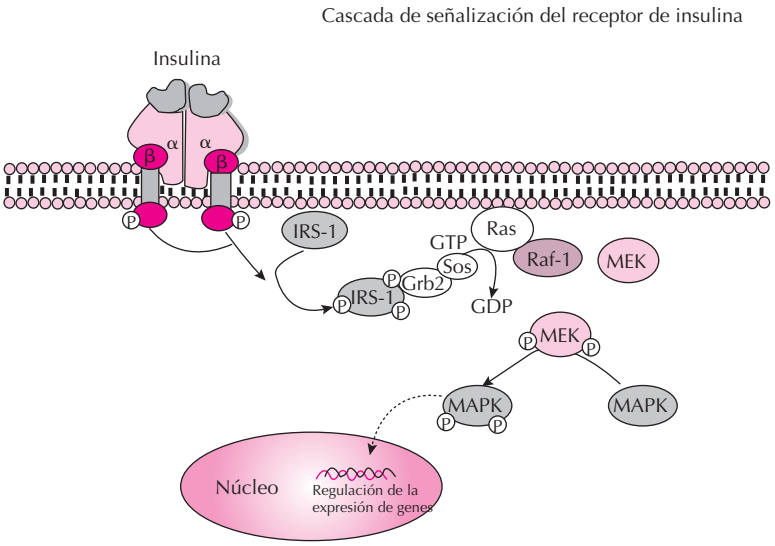


Figura 74.9. Esquema de la transducción de señales de la insulina: efectos a largo plazo.

rio. Actúa disminuyendo la sensibilidad de las células (sobre todo musculares) a la insulina. Esto contribuye a un fenómeno que se observa en las personas obesas, que es la "resistencia a la insulina". Este término alude al hecho de que en estos sujetos se precisa mayor cantidad de insulina para mantener los niveles fisiológicos de glucosa en sangre. Por este motivo, los pacientes obesos con problemas en los niveles de glucosa experimentan una mejoría al perder peso.

La diabetes mellitus

Cuando fallan la secreción de insulina o su efecto biológico, los niveles de glucosa en sangre aumentan, y nos encontramos ante la enfermedad llamada diabetes mellitus o sacarina (diferente de la diabetes insípida).

Las causas de esta enfermedad son variadas, desde la ausencia de secreción de insulina, pasando por formas anormales de la hormona (proinsulina, cambios de aminoácidos en la cadena etc.), exceso de hormonas contrainsulares o fallos de receptor.

Síntomas de la diabetes

En cualquier caso, la glucemia aumenta, dato fundamental de esta enfermedad. El exceso de glucosa hace que la sangre ejerza un efecto osmótico sobre los líquidos del organismo, que pasan al torrente circulatorio y se pierden por el riñón, dando lugar a uno de los síntomas capitales: la poliuria. Este volumen aumentado de orina tiene además la característica de que la orina eliminada tiene un alto contenido en glucosa, es decir, es dulce (así se diagnosticaba antiguamente la diabetes sacarina) debido a que el transportador renal de glucosa se satura.

La pérdida de un volumen importante de líquido corporal provoca la estimulación de los receptores de volumen, que hacen que aparezca la sensación de sed, que produce una necesidad continua de ingerir agua, dando lugar a otro de los síntomas capitales de la diabetes**:** la polidipsia secundaria a la deshidratación.

Por otro lado, las células no son capaces de hacer uso de la glucosa como combustible, y van consumiendo grasas, que por un lado llevan a la producción de cuerpos cetónicos, que produce acidosis metabólica. El exceso de cuerpos cetónicos se elimina por orina, donde se puede medir el grado de cetosis. También se eliminan por la respiración, produciendo un característico olor a manzanas en el ambiente y dando lugar a hiperventilación, que se debe al metabolismo de los cuerpos cetónicos:

$$\text{Cuerpos cetónicos} + \text{bicarbonato} = CO_3H_2 = H_2O + CO_2$$

El aumento de CO_2 estimula como sabemos la respiración. El consumo de grasas no es suficiente para el metabolismo celular, que en general se lleva más a partir de hidratos de carbono, por lo que las células demandan energía, lo que se traduce como otro de los síntomas, que es el hambre o polifagia. Curiosamente, un individuo diabético sin tratar come mucho, pero aun así, presenta un evidente adelgazamiento por la intensa lipólisis y la pérdida de glucosa por orina.

Si la situación sigue evolucionando sin ser tratada, la acidosis y otro cortejo de síntomas secundarios que se van desarrollando conducen al coma y a la muerte.

Glucagón

El glucagón es un péptido lineal de 29 aminoácidos cuya secuencia primaria está altamente conservada en todos los mamíferos. Se sintetiza inicialmente en forma de un precursor, el proglucagón. El proglucagón se expresa en diferentes tejidos (cerebro, páncreas, intestino) y es procesado proteolíticamente de forma tejido-dependiente, dando lugar a múltiples hormonas peptídicas. Por ejemplo, en el intestino, el proglucagón es procesado a GLP-1 y GLP-2 por acción de las convertasas PC1 y PC3, mientras que en el páncreas es procesado a glucagón por acción de la convertasa PC2 (Fig. 74.10).

El glucagón es liberado al torrente sanguíneo por las células α de los islotes. Actúa como hormona contrarreguladora de la insulina, jugando un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Su papel fisiológico más importante es aumentar los niveles de glucosa en sangre. Para aumentar los niveles de glucosa, el glucagón promueve la liberación de glucosa por el hígado aumentando la glucogenólisis y la gluconeogénesis, disminuyendo la glucogenogénesis y la glucólisis. La secreción de glucagón es pulsátil y puede ejercer sus efectos en pocos minutos y disiparse rápidamente.

La secreción de glucagón es estimulada preferentemente por las bajas concentraciones de glucosa o por las altas concentraciones de catecolaminas. El glucagón circula en el plasma en forma libre, ya que no se asocia con ninguna proteína de transporte. Su vida media es corta (unos 5 minutos), y es inactivado en el hígado. En general, las acciones del glucagón son opuestas a las de la insulina. Mientras que la insulina promueve el almacenamiento de energía, estimulando la glugenogénesis, la lipogénesis y la síntesis de proteínas, el glucagón causa la rápida movilización de las fuentes potenciales de energía, estimulando la glucogenólisis y la lipólisis. El glucagón es también la más potente hormona gluconeogénica, y es cetogénico.

Para ejercer sus acciones, el glucagón debe unirse a receptores específicos de membrana. El receptor de glucagón es una proteína plasmática de 63 kD, con siete dominios transmembrana, 5 residuos de cisterna en su extremo NH_2-terminal y que está acoplado a proteínas G (Fig. 74.11). Tras la unión a su receptor, el glucagón inicia sus acciones activando proteínas G. Al menos dos clases de proteínas G pueden estar implicadas en el mecanismo de transducción de señales del glucagón, Gsα y Gq. La activación de Gsα conduce a la activación del sistema adenilato ciclasa, incrementando los niveles de AMPc, y la subsiguiente activación de la proteína quinasa A (PKA).

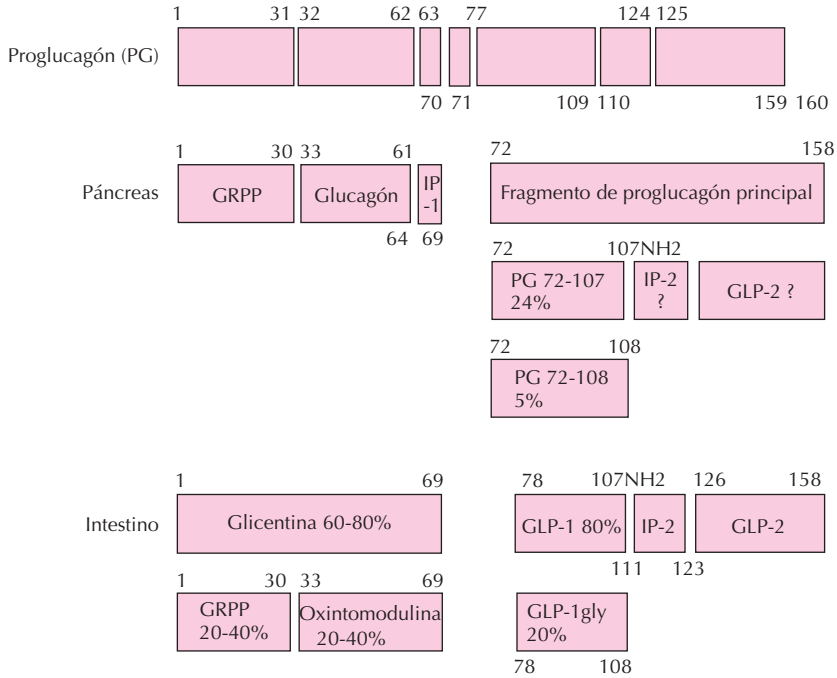


Figura 74.10. Procesamiento, tejido-dependiente, del proglucagón a múltiples hormonas peptídicas.

La activación de Gq conduce a la activación de la fosfolipasa C, producción de inositol 1,4,5 trifosfato (IP_3), y la subsiguiente liberación de calcio intracelular (Fig. 74.12).

La activación de la PKA induce la fosforilación y activación de la glucógeno fosforilasa quinasa (GPLK) que a su vez fosforila a la glucógeno fosforilasa (GPL), activándola, lo que aumenta la velocidad de degradación del glucógeno y la producción de glucosa-6-P, la cual, por acción de la glucosa-6-fosfatasa, es convertida en glucosa que puede ser liberada al torrente sanguíneo (Fig. 74.13). El glucagón puede además activar a la glucosa-6-fosfatasa. Este efecto parece ser debido, al menos parcialmente, a un aumento de la transcripción del gen por un mecanismo dependiente de PKA.

Además de aumentar la glucogenólisis, el glucagón inhibe la glucogenogénesis, regulando la actividad de la glucógeno sintetasa hepática. La glucógeno sintetasa (GS) cataliza la transferencia de residuos de glucosa desde UDP-glucosa a una cadena de glucógeno en crecimiento. Lo mismo que la GPLK y la GPL, la GS es regulada por fosforilación covalente. El glucagón induce la fosforilación de la GS, inactivándola, reduciendo la síntesis de glucógeno (Fig. 74.13).

Además de sus efectos sobre el metabolismo del glucógeno, el glucagón regula los niveles de glucosa en sangre modulando el metabolismo de la glucosa; concretamente, aumenta la gluconeogénesis y disminuye la glucólisis (Fig. 74.14). El paso limitante en la vía gluconeogénica es la conversión de oxalacetato (OAA) en fosfoenol piruvato (PEP), catalizado por la fosfoenol piruvato carboxi-quinasa (PEPCK). El glucagón aumenta la actividad de la PEPCK, probablemente aumentando la transcripción de un ARNm específico. Por otra parte, el glucagón también induce la fosforilación del enzima bifuncional fosfofructoquinasa 2/fructosa 2,6 bifosfatasa (PFK2/FBPasa-2), lo que conduce a la inhibición de la PFK2 y activación de FBpasa-2, disminuyendo los niveles de fructosa 2, 6 bifosfato (F 2,6 P2), regulador alostérico que inhibe la fructosa 1,6 bifosfatasa (FBpasa-1) y activa la fosfofructoquinasa 1 (PFK1). La disminución de F2,6P2 resulta en un aumento de la actividad FBpasa-1 y en un aumento de la gluconeogénesis. Finalmente, como ya se ha dicho, el glucagón aumenta la actividad de la glucosa-6-fosfatasa favoreciendo el paso de glucosa-6-P a glucosa.

Además de aumentar la gluconeogénesis, el glucagón inhibe la glucólisis. El paso limitante de esta vía es la fosforilación de F6P a F1,6P2, catalizado por la PFK1, que como ya hemos dicho, es activada alostéricamente por F2,6P2. La disminución de los niveles de F2,6P2 resultará en una disminución de la actividad de la PFK1 e inhibición de la glucólisis. El glucagón inhibe también la piruvato quinasa por varios mecanismos: fosforilación vía PKA, inactivándola, o inhibiendo la transcripción del gen y aumentando la degradación del ARNm. El resultado de nuevo es una disminución de la glucólisis y un aumento de la gluconeogénesis.

Efectos fisiológicos

Aunque el hígado es el primer tejido diana más importante para el glucagón, se han identificado receptores para

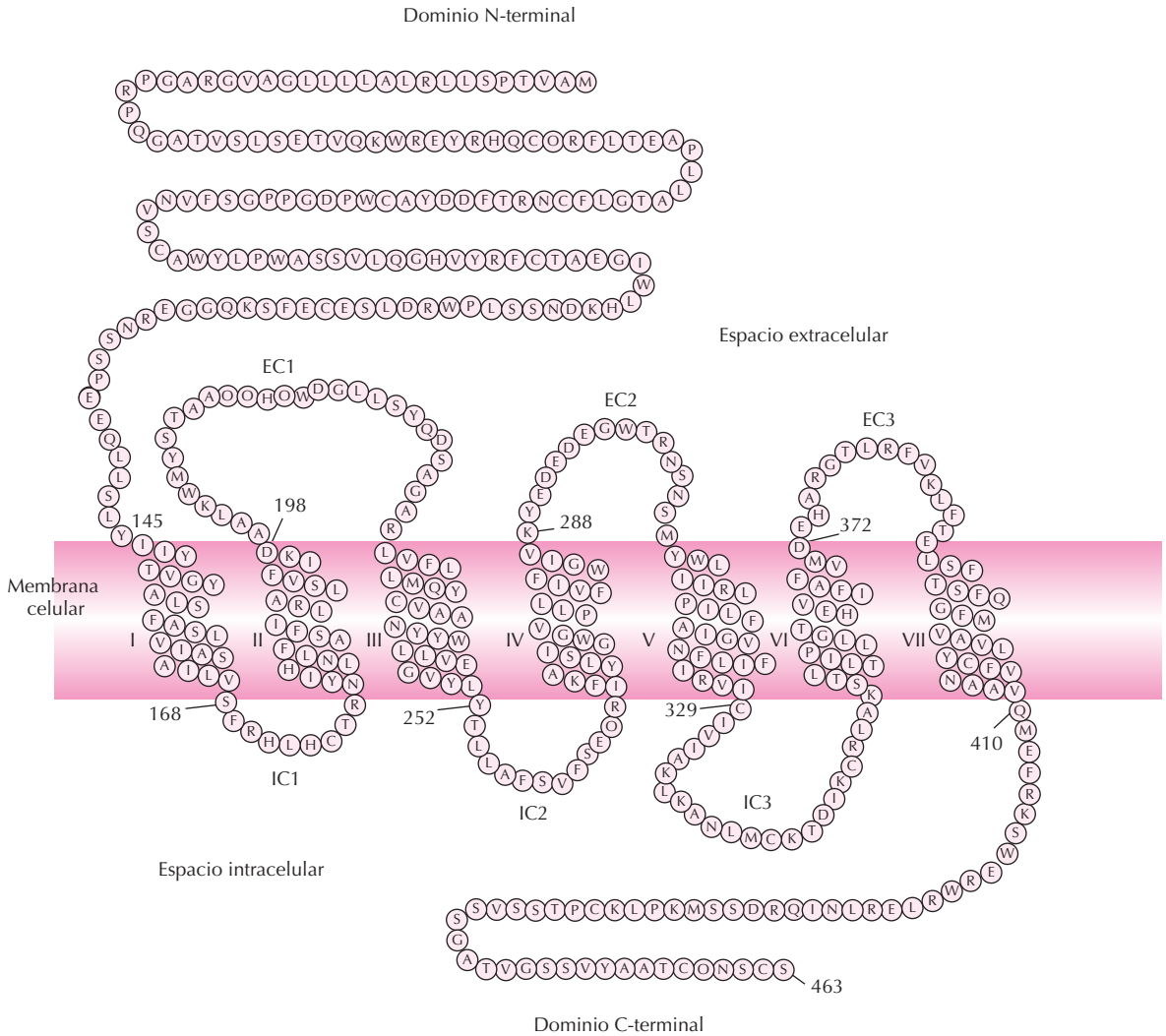


Figura 74.11. Esquema del receptor de glucagón.

glucagón en otros tejidos, como el cerebro (se ha sugerido un posible papel neuroendocrino), el riñón (ayuda a mantener la homeostasis electrolítica), los islotes pancreáticos (aumentan la liberación de insulina), el corazón (aumenta el ritmo cardíaco) y el tejido adiposo (aumenta la lipólisis).

El efecto principal del glucagón en el hígado es aumentar la concentración de AMP cíclico (AMPc) en las células hepáticas, con el consiguiente aumento del grado de fosforilación de las enzimas de las vías metabólicas. El resultado es un aumento de la glucogenólisis y una inhibición de la síntesis de glucógeno. Además, al activar la fructosa 2,6 bifosfato, el glucagón produce también la inhibición de la piruvato quinasa del hígado, causando la acumulación de fosfoenol piruvato (PEP), lo que impulsa la gluconeogénesis e inhibe la glucólisis.

El glucagón aumenta también los niveles de AMPc en el tejido adiposo, aumentando la fosforilación de la triacilglicerol lipasa, produciendo glicerol y ácidos grasos libres.

Somatostatina

Estructuralmente es un péptido cíclico de 14 aminoácidos con un puente disulfuro interno que originariamente fue aislado del hipotálamo de oveja como un factor inhibidor de la hormona de crecimiento. Posteriormente, por técnicas de inmunohistoquímica y radioinmunoensayo, se detectó la presencia de somatostatina en otras partes del tejido nervioso distintas del hipotálamo, así como en células endocrinas o *endocrin-like*. La primera forma activa de somatostatina aislada fue la somatostatina 14 (SS-14). Más tarde se conoció la existencia de toda una familia de péptidos estructuralmente relacionados que incluían el tetradecapéptido descrito inicialmente (SS-14), una somatostatina de 28 aminoácidos (SS-28), que es una extensión del extremo N-terminal de la SS-14, y formas mayores de pesos moleculares variables dependiendo de las distintas especies y los distintos tejidos dentro de una misma especie.

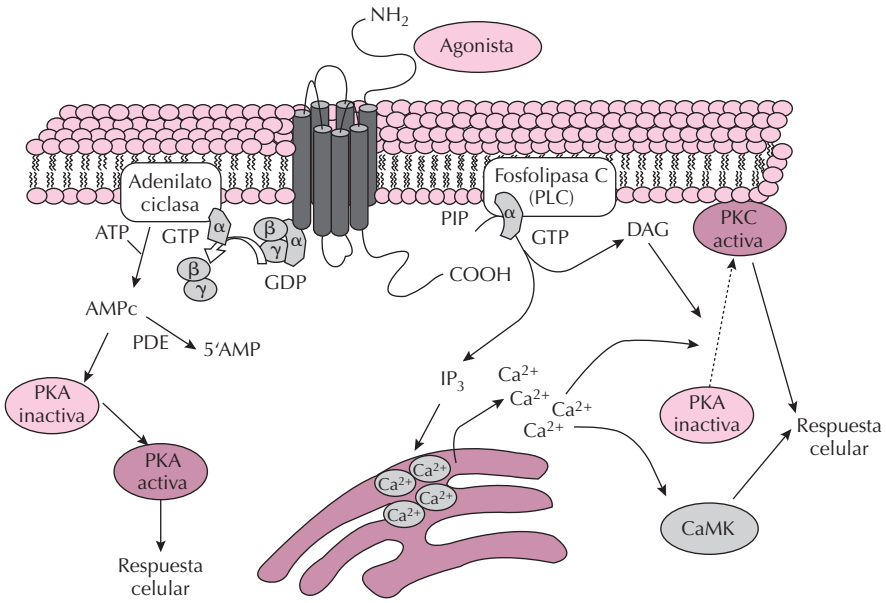


Figura 74.12. Cascada de señalización del receptor de glucagón, acoplado a proteínas G (GPCR).

Al principio se pensó que estas formas de mayor peso molecular eran prohormonas, precursores biosintéticos del péptido activo, carentes de actividad biológica, pero posteriormente se comprobó que en determinados tejidos la SS-28 e incluso las formas de peso molecular más alto podían ser liberadas y poseen la misma o mayor actividad que la SS-14, lo que sugiere que estos precursores son a su vez auténticas hormonas.

Estudios que relacionan estructura y función han demostrado que los residuos 7-10 y el puente disulfuro son esenciales para la actividad biológica de la hormona. Estos están presentes también en los análogos de la somatostatina.

La secuencia de aminoácidos de todas las SS-14 y SS-28 de los mamíferos es idéntica y está situada en el extremo C-terminal de una forma precursora de 92 aminoácidos, la prosomatostatina, cuya secuencia peptídico esta codificada por un único gen de secuencia muy conservada. Dicho gen mide 1.2 kb y contiene un intrón sencillo de 630 bases. La regulación de la expresión del gen no es totalmente conocida, pero se sabe que el AMPc, que estimula su secreción, puede regular la expresión del gen a nivel transcripcional. Esto requiere la actividad de una proteína quinasa (PK-2) y depende de una secuencia del promotor altamente conservada en otros genes también regulados por AMPc.

En los diferentes tejidos, dentro de un mismo organismo, el gen de somatostatina se expresa a diferentes edades; así, por ejemplo, en el cerebro de rata, el ARNm de la somatostatina es detectable a partir de la primera semana de vida fetal, y aumenta entre los días 14 y 21 del desarrollo embrionario, mientras que en el estómago es inde-

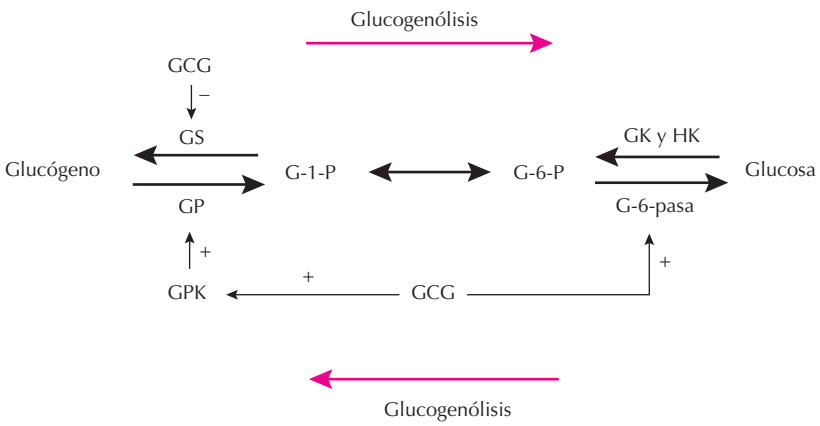


Figura 74.13. Regulación por glucagón del metabolismo del glucógeno en el hígado (GCG, glucagón; G1P, glucosa 1 fosfato; G6P, glucosa 6 fosfato; GP, glucógeno fosforilasa; G6Pasa, glucosa 6 fosfatasa; GS, glucógeno sintetasa; GPK, glucógeno fosforilasa quinasa).

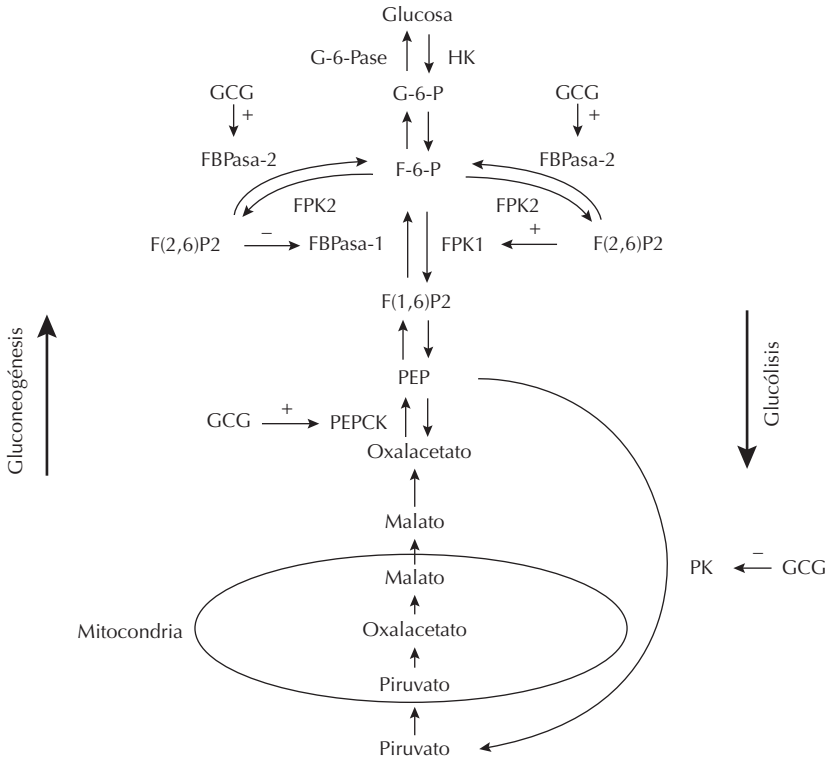


Figura 74.14. Regulación por glucagón del metabolismo de la glucosa (F6P, fructosa 6 fosfato; F1,6P_2, fructosa 1,6 difosfato; F2,6P_2, fructosa 2,6 difosfato; FBPasa1, fructosa1,6 bifosfatasa; FBPase2, fructosa 2,6 bifosfatasa; PEP, fosfoenol piruvato; FPK1, fosfofructoquinasa 1; FPK2, fosfofructoquinasa 2; PK, piruvato quinasa).

tectable hasta el nacimiento, y aumenta progresivamente con el desarrollo hasta el animal adulto.

El primer producto de la traducción del ARNm es un polipéptido de 116 aminoácidos, la preprosomatostatina, en cuyo extremo carboxilo terminal se localizan las secuencias de la SS-28 y SS-14.

En el extremo N-terminal hay una región hidrofóbica de 24 aminoácidos (péptido señal) que favorece la unión de la prohormona naciente a la membrana del retículo endoplásmico rugoso y su translocación. El péptido señal se separa de la preprosomatostatina para dar lugar a una proteína de 92 aminoácidos, la prosomatostatina, que es el precursor de la somatostatina y se encuentra en los tejidos en cantidades más significativas. En la molécula de prosomatostatina existen dos puntos de posible hidrólisis, originándose al menos 7 péptidos distintos, de los cuales los más abundantes son la SS-14 y SS-28.

En la secuencia de la SS-28, la SS-14 está precedida por dos residuos de aminoácidos básicos (Arg-Lys), lo que sugiere que la SS-14 podría incluirse entre los péptidos cuyo lugar de escisión está representado por aminoácidos básicos. Este hecho, junto con la abundancia en los tejidos somatostatinérgicos del péptido SS-28 (1-12), péptido de 12 aminoácidos que comprende la porción aminoterminal de la SS-28, sugiere que ésta es el precursor inmediato de la SS-14, por acción de la convertasa I. Se ha sugerido una segunda ruta de síntesis de la SS-14 a partir de prosomatostatina catalizada por la convertasa II.

Las acciones biológicas de la SS-28 y SS-14, son cualitativamente idénticas, pero difieren cuantitativamente. Estas diferencias podrían ser explicadas por la heterogeneidad de los receptores con distintos sitios de unión para SS-14 y SS-28. Diferencias adicionales podrían ser debidas a diferencias en el grado de activación de las vías de señalización implicadas en la transducción de la señal. En cuanto a la actividad del péptido 1-12, que se encuentra en la mayor parte de los tejidos productores de somatostatina en relación 1/1 con la SS-14, se sabe muy poco.

Por otra parte, la distribución de las distintas formas moleculares de la somatostatina varía en los distintos tejidos. Así, en el tejido nervioso, la retina, el páncreas y el estómago, la forma mayoritaria es la SS-14, mientras que en la mucosa intestinal predomina la SS-28. Esta diferente distribución en células y tejidos de las distintas formas de somatostatina, así como el hecho de que puedan tener distintas potencias biológicas, sugiere que el procesamiento de la somatostatina es un proceso específico de órgano y de célula. Dicho proceso podría ser un nivel de regulación celular, pudiendo existir factores externos que lo modulen de forma específica.

La somatostatina ejerce sus acciones en diferentes tejidos diana, como el páncreas, el cerebro, el intestino, las

Tabla 74.3. Receptores de la somatostatina, con la localización de sendos genes codificadores

Receptor	Aminoácidos	Localización
Sst1	391	14q13
Sst2	369	17q24
Sst3	418	22q13,1
Sst4	388	20p11,2
Sst5	364	16p13,3

glándulas adrenales, la glándula tiroides, el riñón, el sistema muscular y el sistema inmunitario. Preferentemente va a actuar como un factor inhibidor, regulando un gran número de procesos fisiológicos, como la inhibición de secreciones endocrinas y exocrinas, la modulación de la neurotransmisión, funciones motoras y cognoscitivas, la inhibición de la motilidad intestinal, la absorción de nutrientes e iones, la contractilidad muscular y la proliferación celular.

Los efectos fisiológicos de la somatostatina están mediados por la unión a receptores específicos en la membrana plasmática que han sido identificados tanto en tejidos normales como en tejidos neoplásicos. Se han identificado al menos 5 receptores distintos para somatostatina, que se nombran como sst1 a sst5. Estos receptores son codificados por 5 genes distintos localizados en diferentes cromosomas (Tabla 74.3). Cuatro de ellos no tienen intrones, siendo la excepción el del sst2, que puede dar lugar a dos isoformas distintas, sst2A y sst2B, que se diferencian en su extremo C terminal.

Todos los sst son receptores acoplados a proteínas G y pueden unir SS-14 y SS-28 con alta afinidad, aunque con mayor afinidad para el SS-14, excepto el sst5, que tiene mayor afinidad para la SS-28.

Cada subtipo de receptor está acoplado a múltiples caminos de señalización celular. Los cinco están acoplados a la inhibición de la adenilato ciclasa y también los cinco activan a la fosfolipasa C (PLC). El acoplamiento del sst2, sst5 y sst3 a la PLC es el más eficiente. También la MAPPK y los canales para K^+ y Ca^{2+} están implicados en la transducción de señales acopladas a los sst. Todos estos mecanismos están mediados por proteínas G.

Los receptores para somatostatina están ampliamente distribuidos en los diferentes tejidos, desde el sistema nervioso central al páncreas e intestino, hipófisis, riñón, tiroides, pulmón y células inflamatorias y del sistema inmunitario. Se han descrito también receptores en una gran variedad de adenomas, como adenocarcinomas de próstata, riñón, colon, ovario, linfomas, astrocitomas, neuroblastomas y meduloblastomas. En muchos casos, cada tumor expresa más de un subtipo de receptor, siendo el sst2 el más expresado en los tumores neuroendocrinos, mientras que en los adenocarcinomas pancreático y colorrectal la expresión de sst2 es baja. Esta diferente expresión de receptores podría explicar los diferentes efectos de la somatostatina y sus análogos en los distintos tipos de tumores.

Los efectos biológicos de la somatostatina están mediados por el acoplamiento a los distintos tipos de receptor. Una célula puede expresar varios subtipos de receptor, y cada subtipo puede estar acoplado a distintos caminos de señalización celular. Se podría plantear la hipótesis de que los distintos subtipos actúan de forma concertada.

A nivel celular, el efecto inhibidor de la somatostatina sobre la secreción parece estar mediado por la inhibición de los niveles de calcio y AMPc. Adicionalmente, la somatostatina podría interferir en la maquinaria exocitótica inhibiendo a la proteína fosfatasa calcineurina.

En la hipófisis, el efecto más importante es la inhibición de la hormona de crecimiento (GH). En este efecto parecen estar implicados sst1, sst2 y sst5.

En el páncreas, el sst2 media la inhibición de la liberación de glucagón, mientras que el sst5 es un regulador negativo de la secreción de insulina, aunque en este efecto también podría estar implicado el sst2. El sst5 también participa en la inhibición de la secreción exocrina pancreática. En el estómago, el sst2 contribuye a la inhibición de la liberación de histamina y gastrina y a la inhibición de la secreción ácida. El sst1 y el sst2 median la inhibición de la secreción intestinal iónica. El sst3 podría estar implicado en la estimulación de la relajación gástrica e intestinal, y el sst5, en la contracción del colon.

La somatostatina también inhibe la proliferación tanto de células normales como tumorales. En esta acción antiproliferativa de la somatostatina parecen estar implicados los 5 subtipos de receptor, los cuales podrían iniciar dos tipos de respuesta, la parada del ciclo celular o bien inducción de apoptosis, dependiendo del tipo de receptor y del tipo de célula.

En la parada del ciclo celular están implicados diferentes mecanismos de transducción de señales, dependiendo del subtipo de receptor. El sst1 media la detención del ciclo a través de la estimulación de una tirosina fosfatasa, la SHR2, la activación del sistema Ras/MAPK y la inducción del inhibidor de la ciclina p21. El sst5 actúa por un mecanismo que implica una cascada de desfosforilaciones que conduce a la inhibición de la guanilato ciclasa, proteína quinasas dependientes de cGMP y MAPK.

El efecto antiproliferativo del sst2 puede ser el resultado de la activación de una tirosina fosfatasa, y/o la desfosforilación de receptores para factores de crecimiento que conducen a la regulación negativa de las señales mitogénicas de los factores tróficos.

El efecto antiproliferativo de la somatostatina también puede ser el resultado de un aumento de la apoptosis. La apoptosis es inducida por sst3 y es el resultado de la inducción de p53 y bax. Los efectos de la somatostatina de inhibición del crecimiento de tumores también podrían ser un resultado indirecto de la inhibición de factores de crecimiento que regularían específicamente el crecimiento del tumor.

Por otra parte, diferentes estudios han demostrado que la somatostatina puede jugar un papel modulador en el sistema inmunitario. En los últimos años se ha desarrollado el concepto de que debe existir una estrecha comunicación

entre el sistema inmunitario y el sistema neuroendocrino. Uno de estos enlaces entre ambos sistemas está formado por la producción de somatostatina, la presencia de receptores de somatostatina y el efecto de la somatostatina en ambos sistemas. Mientras que en los sistemas endocrinos la activación de los receptores suele ir acoplada a efectos inhibidores, en el sistema inmunitario se han demostrado tanto efectos inhibitorios como estimulantes.

La somatostatina modula un gran número de funciones inmunitarias, entre otras la proliferación de linfocitos, la producción de inmunoglobulinas y liberación de citoquinas proinflamatorias. El tratamiento sistémico o local con somatostatina o análogos ha resultado ser beneficioso en modelos de enfermedades autoinmunitarias e inflamaciones crónicas y se ha propuesto que la somatostatina podría regular el balance local de producción de moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias.

TRH

La TRH es un tripéptido (pGlu-His-Pro) que es liberado por el hipotálamo y transportado vía porta a la hipófisis anterior, donde estimula la secreción de TSH. En seres humanos también actúa como un factor liberador de prolactina y juega un papel como neurotransmisor en el sistema nervioso central. Posteriormente se ha demostrado la presencia de TRH en otras áreas extrahipotalámicas del sistema nervioso central, así como en otros tejidos, entre otros el tracto gastrointestinal y el páncreas. Al contrario de lo que ocurre en el hipotálamo, el contenido pancreático de TRH es máximo en el momento del nacimiento y disminuye progresivamente durante las primeras semanas de vida. Además, se ha detectado un ARNm TRH-específico en páncreas fetales que alcanza un máximo de concentración en las 48 horas que preceden al parto y desciende luego rápidamente hasta los niveles del adulto dos semanas después.

La aparición de la TRH pancreática en los primeros días del nacimiento y su posterior disminución sugieren una posible implicación de esta hormona en la maduración de la respuesta de las células de los islotes a la glucosa, la cual tiene lugar después del nacimiento, o en el efecto mitogénico de la hormona de crecimiento (GH) que, se ha demostrado, es más pronunciado en los islotes de animales recién nacidos. Además se piensa que la TRH podría estar implicada en el crecimiento de la masa insular (hipertrofia y/o hiperplasia) durante la época neonatal. Aunque el papel de la TRH en el páncreas adulto todavía no es bien conocido, se ha sugerido que la TRH podría ejercer efectos biológicos directos modificando las funciones exocrinas y endocrinas del páncreas.

Como todas las hormonas peptídicas, la TRH se sintetiza en forma de un precursor grande, que posteriormente es modificado para dar lugar a la forma activa de la hormona.

Los efectos fisiológicos de la TRH están mediados por la unión a receptores específicos en la membrana plasmática. Se han identificado al menos dos tipos de receptores para TRH: TRHR1 y TRHR2. Ambos parecen estar acoplados a proteínas G. La unión de la hormona al receptor parece desencadenar una cascada de fosforilaciones. Además, se ha descrito que el AMPc, el IP3 y el Ca^{2+} pueden jugar un papel importante como mediadores de los efectos de la TRH.

Los receptores para TRH se encuentran ampliamente distribuidos tanto en el sistema nervioso central y periférico como en otros tejidos, como el páncreas, el timo y las células epiteliales, lo que sugiere que la TRH podría jugar también un papel en el acoplamiento entre el sistema inmunitario y el sistema neuroendocrino.

Amilina

La amilina es un péptido de 37 aminoácidos que también es secretada por las células beta de los islotes pancreáticos. Entre sus acciones más importantes se encuentran: inhibición de la secreción de glucagón, retraso del vaciamiento del estómago y envío de señales de saciedad al cerebro.

En general, se puede decir que todas sus acciones tienden a suplementar las acciones de la insulina, reduciendo los niveles de glucosa en sangre.

Se sintetiza como un pre-polipéptido de 89 aminoácidos que debe ser hidrolizado para dar lugar a la forma activa del péptido de 37 aminoácidos. Tiene además un puente disulfuro entre los residuos 2 y 7 de cisterna y un grupo amida en el extremo C-terminal.

La amilina se almacena en los gránulos de secreción de las células beta de los islotes y es cosecretada con la insulina.

Junto con la insulina y el glucagón, contribuye a regular los niveles de glucosa en sangre. Han sido descritos efectos antihiperglucemiantes para la amilina. El más importante parece ser la regulación de la absorción de hidratos de carbono modulando la velocidad del vaciamiento gástrico.

La amilina inhibe la secreción de insulina y glucagón. Además, inhibe la actividad de la glucógeno sintetasa en el músculo, reduciendo el almacenamiento de glucosa por el tejido muscular y aumentando los niveles plasmáticos de lactato. Por el contrario, aunque no está completamente comprobado, la amilina parece inducir la síntesis de glucógeno en el hígado, aumentando la actividad del ciclo de Cori, previniendo la depleción crónica de glucógeno hepático y actuando como sistema tampón adicional frente a la hipoglucemia.

De forma semejante a lo que ocurre con la insulina, la destrucción de las células beta, característica de la diabetes tipo 1, resulta en una pérdida de la producción de amilina que podría asociarse a alteraciones gastrointestinales importantes. Además, el acelerado vaciamiento gástrico debido a la deficiencia de amilina podría contribuir a los elevados niveles posprandiales de glucosa en plasma observados en pacientes con diabetes tipo 1.

Péptido C

Se libera de forma equimolar con la insulina, y esto ha hecho que su medida se utilice para la evaluación clínica de la actividad residual de los islotes en pacientes diabéticos. Aunque en un principio se pensó que su papel más importante era facilitar el empaquetamiento de la molécula de proinsulina de forma que se facilitase la formación de los puentes disulfuro entre las cadenas A y B de la insulina, en la actualidad se piensa que el péptido C podría además tener un papel fisiológico. En este aspecto, se ha encontrado que los pacientes diabéticos con actividad secretora residual de insulina presentan un mejor control de los niveles de glucosa en sangre. Además, la administración de cantidades fisiológicas de péptido C a pacientes con diabetes tipo 1 parece mejorar la función renal, reduciendo la hiperfiltración glomerular y la excreción urinaria de albúmina. El péptido C también aumentó el flujo de sangre, la captación de oxígeno y la utilización de glucosa por los tejidos, apoyando la idea de un posible papel fisiológico para el péptido C.

Los mecanismos de acción por los que el péptido C ejerce sus efectos no son bien conocidos, pero se ha sugerido que estos efectos podrían estar relacionados con un aumento de la actividad Na^+/K^+-ATPasa unida a las membranas celulares.

Quinasas dependientes de ciclinas

Los islotes de Langerhans no sólo producen hormonas peptídicas. También pueden encontrarse en los islotes otros marcadores, como enzimas, péptidos, citoquinas o sistemas del ciclo celular, como quinasas dependientes de ciclina y factores de tipo insulina (IGF).

Las ciclinas fueron identificadas en primer lugar en los invertebrados marinos como proteinasa cuya acumulación y degradación oscila durante el ciclo celular. La activación e inactivación secuencial de las quinasas dependientes de ciclinas (cdk) ocurre por medio de la síntesis y destrucción periódica de ciclinas, lo que podría actuar como un mecanismo de regulación del ciclo celular. En las células de los mamíferos se han identificado al menos nueve cdk y más de 16 ciclinas. Cada uno de los complejos cdk-ciclina puede estar implicado en la regulación de la elongación transcripcional por fosforilación del extremo carboxilo terminal de la subunidad grande de la ARN polimerasa II.

PÉPTIDOS DE TIPO INSULINA (IGF, INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS) (véase Capítulo 69)

Los IGF son polipéptidos con una secuencia similar a la insulina, que pueden desencadenar respuestas semejantes a las de la insulina, como mitogénesis en células en cultivo. Se han descrito al menos dos péptidos con actividad de tipo insulina: IGF-1 e IGF-2. El IGF-2 está considerado como un factor de crecimiento primario necesario para el desarrollo temprano, mientras que la expresión de IGF-1 se observa más tardíamente. Ambos están formados por una cadena polipeptídica de 70 y 67 aminoácidos respectivamente. Los residuos 3-29 of IGF-1 y 6-32 of IGF-2 son homólogos a la cadena B de insulina y son denominados dominios B de los IGF. Los dominios C son análogos, en localización, al dominio C de la proinsulina, pero con una secuencia más corta y sin homología ni entre ellos, ni con la proinsulina. A continuación están los dominios A, residuos 42-62 de IGF-1 y 41-61 de IGF-2, que son homólogos a la cadena A de insulina. La secuencia carboxilo-terminal es corta, no presenta homología con la insulina y es conocida como dominio D.

De forma diferente a la insulina, que estaba formada por dos cadenas, los IGF están formados por una única cadena polipeptídica con tres hélices (Ala 8-Val 17, Val 44-Phe 49, Leu 54- Met 59) y tres puentes disulfuro (Cys 6-48, Cys 18-61, Cys 47-52).

Para ejercer sus acciones se unen a receptores tipo 1 (IGF-1R) y tipo 2, que al igual que el receptor de insulina, pertenecen al grupo de receptores acoplados a actividad tirosina quinasa. El IGF-1 puede unirse a receptores tipo 1 y, con baja afinidad, al receptor de insulina. El IGF-2 se une a receptores tipo 2 (IGF-2R) con alta afinidad y con baja afinidad a receptores tipo 1, pero no se une a receptores de insulina.

Recientemente se ha identificado en las células de los islotes IGF-1 e IGF-1R, lo que sugiere que el sistema IGF-1/IGF-1R podría jugar un papel en el desarrollo de la célula beta. Sorprendentemente, no se han encontrado alteraciones en el desarrollo celular en ratones con alteraciones en IGF-1 y/o IGF-1R. Sin embargo, estos ratones presentaban alteraciones en la respuesta insulina secretora a la glucosa, lo que parece sugerir para este sistema un papel regulador en el mecanismo de secreción.

BIBLIOGRAFÍA

Aratan-Spire S, Wolf B, Czernichow P. Developmental pattern of TRH-degrading activity and TRH content in rat pancreas. *Acta Endocrinol* (Copenh) 1984; 106:102-108.

Arenas S, Barbieri F, Thellung S, Piraci P, Corsaro A *et al*. Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in antiproliferative activity. *J Neuro-Oncology* 2004; 66:155-166.

Baetens D, Malaisse-Lagae F, Perrelet A, Orci L. Endocrine pancreas: three-dimensional reconstruction shows two types of islets of Langerhans. *Science* 1979; 206:1323-1325.

Burcelin R, Katz EB, Charron MJ. Molecular and cellular aspects of the glucagon receptor: role in diabetes and metabolism. *Diabetes Metab* 1996; 22: 373-396.

Castano JG, Nieto A, Feliu JE. Inactivation of phosphofructokinase by glucagon in rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1979; 254: 5576-5579.

Christophe J. Glucagon and its receptor in various tissues. *Ann NY Acad Sci* 1996; 805: 31-43.

Christophe J. Glucagon receptors: from genetic structure and expression to effector coupling and biological responses. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1241: 45-57.

Da Silva XG, Leclerc I, Salt IP, Doiron B, Hardie DG, Kahn A, Rutter GA. Role of AMP-activated protein kinase in the regulation by glucose of islet beta cell gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000; 97:4023-4028.

Da Silva XG, Leclerc I, Salt IP, Varadi A, Tsuboi T, Moule SK, Rutter GA. Role for AMP-activated protein kinase in glucose-stimulated insulin secretion and preproinsulin gene expression. *Biochemical Journal* 2003; 371:761-774.

Doi Y, Iwai M, Matsuura B, Onji M. Glucagon attenuates the action of insulin on glucose output in the liver of the Goto-Kakizaki rat perfused in situ. *Pflügers Arch* 2001; 442: 537-541.

Dodson G, Steiner D. The role of assembly in insulin's biosynthesis. *Current Opinion in Structural Biology* 1998; 8:189-194.

Elion EA. Routing MAP kinase cascades. *Science* 281:1625-1626.

Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT 1993. Signalling by receptor tyrosine kinases. *Annu Rev Biochem* 1998; 62:453-482.

Gershengorn MC, Osman R. Molecular and cellular biology of thyrotropin-releasing hormone receptors. *Physiol Rev* 1996; 76:175-191.

Hafen E. Kinases and phosphatases. A marriage is consummated. Science 1998; 280:1212-1213.

Jiang G, Zhang B. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284:E671-678.

Koda JE, Fineman M, Rink TJ, Dailey GE, Muchmore DB, Linarelli LG. Amylin concentrations and glucose control. *Lancet* 1992; 339:1179-1182.

Koivusalo F, Leppaluoto J, Krip M, Rajaniemi H 1981. Presence of TRH immunoreactivity in marginal islet cells in rat pancreas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981; 97:398-404.

Kong MS, McDonald IA, Tattersall RB. Gastric emptying in diabetes. *Diabet Med* 1996; 13:112-115.

Kulkarni RN. The islet beta cell. *Int J Biochem and Cell Biol* 2004; 36:365-371.

Madsbad S. Factors of importance for residual beta-cell in type I diabetics. A review. *Acta Med Scand* 1994; 671:71-89.

Matre V, Hovring PI, Fjeldheim, A-K, Helgeland L, Orvain C, Andersson KB, Gautvik KM, Gabrielsen OS 2003. The human neuroendocrine thyrotropin-releasing hormone receptor promoter is activated by the haematopoietic factor c-Myb. *Biochem J* 2003; 372:851-859.

Mayo KE, Miller LJ, Bataille D, Dalle S, Goke B, Thorens B, Dracker DJ. International union of pharmacology. The glucagons receptor family. *Pharmacol Rev* 2003; 55 (1):167-194.

Millward Ta, Zolnierowicz S, Hemmingss BA. Regulation of protein kinase cascades by protein phosphatase 2A. *Trends Biochem Sci* 1999; 24:186-191.

Newgard CB, McGarry JD. Metabolic coupling factors in pancreatic B-cell signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1995; 64:689.719.

Okar, DA, and Lange AJ. Fructose-2,6-bisphosphate and control of carbohydrate metabolism in eukaryotes. *Biofactors* 1999; 10:1-14.

O'Leary R, Connor B. Thyrotropin-releasing hormone. *J Neurochem* 1995; 65:953-963.

Pittner RA. Albrandt K, Beaumont K *et al*. Molecular physiology of amylin. *J Cell Biochem* 1994; 55:19-23.

Rizzo MA, Magnuson MA, Drain PF, Piston DW. A functional link between glucokinase binding to insulin granules and conformational alterations in response to glucose and insulin. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277:4168-4175.

Roach, PJ. Control of glycogen synthase by hierarchal protein phosphorylation. *FASEB J* 1990; 4:2961-2968.

Rouille, Y, Westermark G, Martin S, and Steiner D. Proglucagon is processed to glucagon by prohormone convertase PC2 in alphaTC1-6 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:3242-3246.

Rutter GA. Nutrient-secretion coupling in the pancreatic islet beta cell: recent advances. *Molecular Aspects of Medicine* 2001; 22:247-284.

Shimon I. Somatostatin receptors in pituitary and development of somatostatin receptor subtype-selective analogs. *Endocrine* 2003; 20(3):265-270.

Tomita T. New markets for pancreatic islets and islet cell tumors. *Pathology international* 2002; 52:425-432.

Trimble ER, Halban PA, Wollheim CB, Renold AE. Functional differences between rat islets of ventral and dorsal pancreatic origin. *J Clin Invest* 1982; 69:405-413.

Unger, RH. Glucagon physiology and pathophysiology in the light of new advances. *Diabetologia* 1985; 28:574-578.

Vara E, Arias-Díaz J, García C, Balibrea JL. Effect of cytokines on insulin release and glucose oxidation by cultured human islets from ventral and dorsal origin. *Transplantation Proceedings* 1994; 26(2):695-697.

Vara E, Idahl LÅ, Lindström P, Sehlin J, Tamarit-Rodríguez J. Insulin, glucagon, somatostatin, and thyrotropin-releasing hormone secretion by perifused islets of 21-days-old rat fetuses. *Acta Endocrinologica* 1990; 123:353-358.

Vara E, Tamarit-Rodríguez J. Islet secretion of inmunoreactive thyrotropin-releasing hormone and the "paracrine like" effects of its exogenous administration. *Acta Endocrinol* 1988; 118:429-436.

Wahren J, Johansson BL, Walberg-Henriksson H. Does C peptide have a physiological role? *Diabetologia* 1994; 37(Suppl2):S99-S101.

Yano N, Luo LG. Effect of thyrotropin releasing hormone on gene expressions in rat pancreas: Approach by microarray hybridization. *J Pancreas* 2004; 5(4):193-204.

Yoon, JC, Puigserver P, Chen G, Donovan J, Wu Z, Rhee J, Adelmant G, Stafford J, Kahn CR, Granner DK, Newgard CB, and Spiegelman BM. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature* 2001; 413:131-138.

Young A, Pittner R, Gedulin B, Vine W, Rink T. Amylin regulation of carbohydrate metabolism. *Biochem Soc Trans* 1996; 23:325-327.

Zawalich WS. Regulation of insulin secretion by phosphoinositide-specific phospholipase C and protein kinase C activation. *Diabetes Rew* 1996; 4(2):160-168.

Zitzer H, Honck HH, Bachner D, Richter D, Kreienkamp HJ. Somatostatin receptor interacting protein defines a novel family of multidomain proteins present in human and rodent brain. *J Biol Chem* 1999; 12;274(46):2997-3001.

Capítulo 75

Hormonas gastrointestinales

Enrique Blázquez Fernández

- Introducción
- Hormonas gastrointestinales y péptidos reguladores
- Localización celular y regional de los péptidos reguladores
- Heterogeneidad y formas circulantes de los péptidos reguladores
- Concepto APUD
- Sistema nervioso peptidérgico
- Familias de péptidos reguladores
- Mecanismo de acción de los péptidos reguladores
- Efectos fisiológicos de los péptidos reguladores
- Regulación de la ingestión de alimentos
- Eje enteroinsular
- Efectos cardiovasculares
- Otros efectos
- Aspectos fisiopatológicos de los péptidos reguladores
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El origen de la Endocrinología comienza con el descubrimiento de la secretina por Bayliss y Starling a principios del siglo pasado, los cuales cuestionaron con este hallazgo la idea de Paulov de que las funciones corporales estaban reguladas exclusivamente por el sistema nervioso. Aquellos autores postularon la existencia de agentes químicos que, en forma de hormonas, alcanzan a través de la circulación sanguínea sus órganos diana, realizando de esta forma una función reguladora de los procesos fisiológicos semejante a la del sistema nervioso autónomo. A pesar de esta aportación pionera, transcurrieron más de 50 años hasta que el desarrollo tecnológico permitió la identificación y caracterización química y fisiológica de numerosos péptidos y aminas presentes en el tracto digestivo. Independientemente de sus propiedades endocrinas, estas hormonas también pueden actuar como neurotransmisores y neuromoduladores, y en algunos casos tienen efectos paracrinos. Por otra parte, se ha detectado su presencia fuera de la mucosa gastrointestinal, mientras que péptidos de origen nervioso han sido encontrados en células endocrinas del páncreas y mucosa gastrointestinal. Todo ello ha obligado a considerar estas sustancias como péptidos reguladores, en vez de como simples hormonas.

Asimismo, se ha llegado a la conclusión de que existen íntimas relaciones funcionales entre el páncreas y el aparato digestivo, a partir de péptidos generados en ambas estructuras que favorecen la digestión, la absorción y la posterior utilización de los nutrientes. El término, eje enteroinsular, fue propuesto por R. Unger hace 36 años, y se refería a las relaciones hormonales existentes entre el intestino y el páncreas endocrino, particularmente relacionado con la potenciación por factores entéricos de la secreción de insulina después de la ingestión de glucosa. Sin embargo, actualmente se acepta que la actividad enteroinsular puede afectar a otras hormonas pancreáticas, y que esto ocurre, no sólo a través de rutas hormonales, sino también mediante mecanismos nerviosos, neurohormonales y paracrinos. Para designar a los péptidos intestinales incluidos en ese eje enteroinsular se ha escogido el término incretina, siendo varios los péptidos propuestos con semejante actividad.

El gran desarrollo científico realizado durante los últimos 40 años en el campo de los péptidos reguladores ha propiciado un mejor conocimiento sobre su localización, estructura y aspectos fisiológicos, los cuales son objeto de estudio en los próximos apartados. Estos avances han ocurrido como consecuencia del desarrollo de nuevas tecnologías para la valoración de hormonas y factores de crecimiento por métodos radioinmunológicos, lo que ha sido determinante para profundizar en el conocimiento de los procesos biosintéticos y secretores de distintos polipéptidos, así como por la introducción del concepto de receptor y las técnicas con radioligandos, que han permitido conocer algunos aspectos de la transducción de señales generadas por péptidos gastrointestinales en sus células diana. Además, la aplicación de los métodos propios de la tecnología del ADN recombinante ha facilitado una mejor comprensión de los aspectos moleculares implicados en los mecanismos de acción de los péptidos gastrointestinales y el desarrollo de los fundamentos de una patología molecular.

HORMONAS GASTROINTESTINALES Y PÉPTIDOS REGULADORES

El tracto gastrointestinal constituye el mayor órgano endocrino, aunque posee características muy diferentes a las de los tradicionales órganos de secreción interna. En contraposición con éstos, no está formado por una masa glandular uniforme, sino que las células endocrinas se encuentran diseminadas en la mucosa del estómago, el intestino delgado y el colon, y sus productos pueden actuar a distancia, o bien localmente, sobre las células vecinas. Aunque el principal estímulo para la liberación de las hormonas gastrointestinales es la presencia de alimentos en la luz intestinal, su secreción también puede ser afectada por estímulos nerviosos o por otras hormonas.

Las hormonas gastrointestinales regulan los procesos digestivos, modificando la secreción, absorción, motilidad y flujo sanguíneo, mediante efectos endocrinos, utilizando la circulación sanguínea para alcanzar sus células diana, a través de efectos neurocrinos, llevando a cabo su actividad como neurotransmisores o neuromoduladores, o bien actuando de forma paracrina en la vecindad de las células que las producen (Fig. 75.1). Esta multiplicidad de funciones ha motivado que se les conozca como péptidos reguladores en vez de como hormonas gastrointestinales. Con anterioridad, cuando se pensaba que las hormonas gastrointestinales sólo realizaban sus efectos de forma endocrina, una sustancia podía considerarse como tal cuando satisfacía los siguientes criterios: liberación a la circulación sanguínea en respuesta a la ingestión de alimentos, y aparición de efectos fisiológicos específicos tras la infusión exógena de la hormona, cuando ésta alcanza valores circulantes semejantes a los fisiológicos. Tan sólo cuatro polipéptidos cumplen estos criterios: la gastrina, que estimula la secreción de ácido gástrico y pepsina, la secretina, que libera bicarbonato desde el páncreas exocrino, la colecistoquinina (CCK), que produce contracción de la vesícula biliar y favorece la secreción de enzimas por el páncreas, y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP, *gastric inhibitory polypeptide*), que estimula la secreción de insulina e inhibe la liberación de jugo gástrico. Determinados polipéptidos llevan a cabo sus efectos de forma paracrina, encontrándose entre ellos la somatostatina, que se localiza en células epiteliales de los islotes pancreáticos y del tracto gastrointestinal. La somatostatina es uno de los más poderosos agentes inhibidores de las funciones endocrinas, bloqueando la secreción y los efectos de muchas hormonas. Se ha encontrado una correlación entre la morfología de las células que la producen y sus efectos paracrinos en el estómago y otros órganos, ya que estas células emiten prolongaciones que abarcan gran parte de la superficie de células vecinas. Se cree que durante la secreción paracrina se alcanzan grandes concentraciones del péptido.

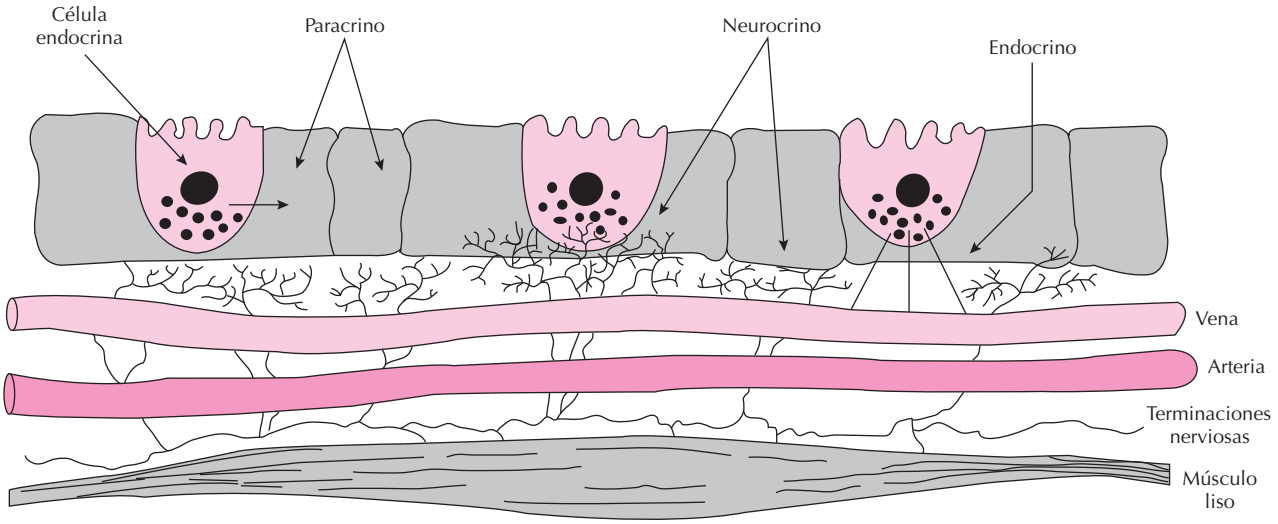


Figura 75.1. Representación esquemática de un segmento de la mucosa del intestino delgado, donde se describen las funciones paracrina, endocrina y neurocrina.

LOCALIZACIÓN CELULAR Y REGIONAL DE LOS PÉPTIDOS REGULADORES

Las células endocrinas gastrointestinales se distinguen por un citoplasma claro y gránulos acidófilos prominentes, que se localizan en la porción basal. La mayoría de estas células tiene una base ancha y un polo apical estrecho, con un borde en cepillo que limita con la luz intestinal y que probablemente actúa detectando los cambios químicos que ocurren en su entorno, liberando las hormonas en respuesta a las modificaciones del contenido intestinal. Aquellas células endocrinas carentes de bordes en cepillo presumiblemente se encuentran influenciadas por terminaciones nerviosas u otras células endocrinas. Los colorantes que contienen sales de plata se han utilizado para dividir estas células en argentafines o enterocromafines y en argirófilas. Las células enterocromafines captan las sales de plata depositándolas en sus gránulos, mientras que las células argirófilas requieren la presencia de un agente reductor antes de captar las sales de plata. En este último grupo están incluidas la mayoría de las células productoras de hormonas gastrointestinales. No obstante, los mejores métodos para la identificación de los péptidos reguladores son los inmunocitoquímicos. La mayoría de estos péptidos se almacena en un tipo celular (Tabla 75.1), aunque existen excepciones, como la de las células enterocromafines, que producen serotonina y sustancia P, y las células ganglionares del intestino, que sintetizan péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) y péptido con histidina e isoleucina (PHI). Algunos péptidos gastrointestinales, como por ejemplo la CCK y la neurotensina, se encuentran tanto en las células epiteliales como en las fibras nerviosas y células ganglionares del páncreas y tracto gastrointestinal, lo cual se corresponde con la doble función de estos péptidos, como hormonas y neurotransmisores. La distribución topográfica y regional de las células endocrinas en el aparato digestivo está íntimamente relacionada con las funciones que realizan sus productos de secreción. Dado que tanto la absorción como la distribución de los nutrientes son dos de los objetivos fundamentales de las hormonas gastrointestinales, es lógico que la mayor densidad de células endocrinas se encuentre en el duodeno y que, a partir de esta localización, disminuya progresivamente hasta el íleon terminal.

Sin embargo, en el recto, el número de células endocrinas es similar al del duodeno. Las células más abundantes son las enterocromafines, productoras de serotonina, que se encuentran homogéneamente distribuidas a lo largo de todo el tubo digestivo, siendo a continuación las más frecuentes aquellas que sintetizan enteroglucagón, presentes fundamentalmente en el colon e íleon distal. En contraposición, las células que almacenan CCK, motilina, secretina o GIP, se encuentran en grandes cantidades, exclusivamente en la porción proximal del intestino delgado. Independientemente de su distribución topográfica, los péptidos reguladores se localizan dentro de la pared intestinal de acuerdo con las funciones que desarrollan. De esta forma, la glicentina, GIP, secretina y neurotensina se encuentran en las células endocrinas del epitelio, el VIP y la sustancia P se localizan sólo en la lámina propia y la submucosa, mientras que el péptido liberador de gastrina (GRP, *gastrin-releasing peptide*), se detecta sólo en la capa externa muscular del intestino delgado.

HETEROGENEIDAD Y FORMAS CIRCULANTES DE LOS PÉPTIDOS REGULADORES

A excepción de la serotonina, todas las hormonas gastrointestinales son polipéptidos. La secuencia de aminoá-

Tabla 75.1. Localización de los péptidos reguladores en células epiteliales y terminaciones nerviosas intestinales

Péptidos reguladores	Tipo celular	Localizaciones	
		Regional	Terminaciones nerviosas
BLI (bombesina)	P	Estómago, duodeno	(+)
Gastrina	G	Estómago, duodeno	(?)
CCK (colecistoquinina)	I	Duodeno, yeyuno	(+)
Encefalinas	–	Estómago, duodeno, vesícula biliar	(+)
Enteroglucagón (glicentina, oxintomodulina)	L	Íleon, colon	(–)
GIP (péptido inhibidor gástrico)	K	Intestino delgado	(–)
Glucagón	A	Estómago, páncreas	(–)
Motilina	EC_2	Intestino delgado	(–)
Neurotensina	N	íleon	(?)
PP (polipéptido pancreático)	PP o D_2F	Páncreas	(–)
Secretina	S	Duodeno, yeyuno	(+)
Somatostatina	D	Estómago, duodeno, páncreas	(+)
Sustancia P	EC_1	Todo el tracto gastrointestinal	
VIP (péptido intestinal vasoactivo)	D_1	Intestino, páncreas, cerebro	(+)
PHI (péptido con histidina e isoleucina terminales)	D_1	Intestino, páncreas, cerebro	(+)

Los signos + ó – indican, respectivamente, la presencia o ausencia de los péptidos reguladores en las terminaciones nerviosas.

cidos de la mayoría de las hormonas gastrointestinales es conocida. Muchas de ellas poseen varias formas de distinta masa molecular, que contienen el mismo segmento activo, lo que sugiere que son sintetizadas a partir de un precursor de mayor masa molecular y posteriormente fragmentado por enzimas proteolíticas para dar lugar a la hormona activa. Asimismo, existen similitudes estructurales entre distintos péptidos reguladores, de tal forma que secretina, glucagón, VIP, PHI y hormona liberadora de hormona somatotropa (GHRH) representan una familia, y la CCK y la gastrina constituyen otra con propiedades biológicas y afinidades estructurales comunes. Con la excepción de las encefalinas, el resto de los péptidos reguladores son estructuralmente diferentes.

Para los péptidos reguladores, el primer paso es la síntesis de precursores de alta masa molecular en forma de preprohormona y prohormona, las cuales posteriormente son rotas por enzimas específicas en formas moleculares más pequeñas, que son secretadas al espacio extracelular. Las distintas formas circulantes originadas por ese proceso proteolítico poseen diferentes hemividas y actividades biológicas. Esto nos indica que los valores plasmáticos totales de una hormona, obtenidos por radioinmunoanálisis, no predicen la actividad biológica del péptido valorado. Estos procesos han sido estudiados particularmente con los precursores de VIP, péptido con histidina y metionina (PHM), y glucagón. El prepro VIP/PHM-27 (Fig. 75.2) es un precursor de 170 aminoácidos, en el que están incluidos un péptido señal con 21 aminoácidos, junto con las moléculas de VIP y PHI. A este último se le denomina PHM en seres humanos, debido a que posee metionina en vez de isoleucina en el extremo C-terminal. El procesamiento de este precursor es diferente dependiendo del tejido, de forma que en el cerebro o intestino se liberan VIP y PHI/M, mientras que en el estómago el segundo péptido está unido a los siguientes 15 aminoácidos para dar lugar a lo que se conoce como PHV42.

Durante muchos años se ha considerado que las células α pancreáticas eran las únicas responsables de la síntesis de glucagón. Sin embargo, hace algo más de 20 años se purificó, a partir de extractos de la mucosa gastrointestinal, un polipéptido con las mismas propiedades inmunológicas, fisicoquímicas y biológicas que el glucagón pancreático. También se han identificado en el cuerpo y fundus del estómago de seres humanos y animales de experimentación células citoquímica y ultraestructuralmente semejantes a las células α pancreáticas. Estas nuevas células α liberan grandes cantidades de glucagón en respuesta a estímulos específicos, especialmente en animales diabéticos. Esto nos lleva a considerar al estómago como un órgano productor de glucagón extrapancreático, el cual es similar al de origen pancreático.

La utilización en los radioinmunoanálisis de sueros específicos contra glucagón pancreático e inespecíficos que reconocen no sólo el glucagón sino también una familia de péptidos con propiedades semejantes al glucagón y que se creían de origen intestinal, dio lugar a las denominaciones de glucagón y GLI (*glucagon-like immunoreactivity*), respectivamente. Actualmente sabemos que los péptidos englobados bajo las siglas de GLI son parte de la molécula del preproglucagón (Fig. 75.2) y están presentes en páncreas, estómago, intestino y sistema nervioso. Gracias a la aplicación de técnicas de clonación y secuenciación del ADN complementario, se ha podido conocer la estructura primaria del preproglucagón perteneciente a una gran variedad de especies, incluida la humana. Estudios con el ADN genómico de diferentes mamíferos han revelado que el gen que codifica el preproglucagón se encuentra en el cromosoma 2. El preproglucagón está constituido por 180 aminoácidos, y en él se localizan, a

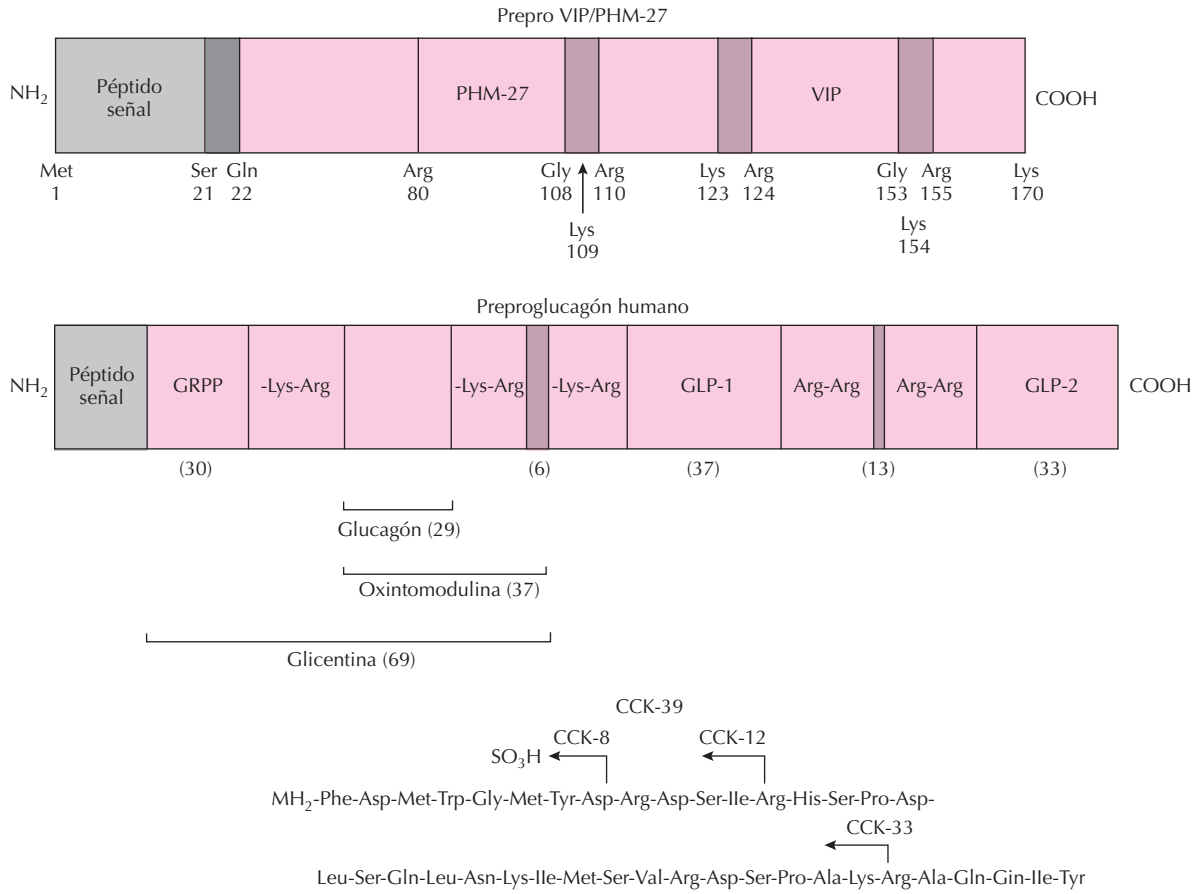


Figura 75.2. Estructura primaria del Prepro VIP/PHM-27, preproglucagón humano y CCK-39. Entre paréntesis se indica el número de aminoácidos.

partir de la porción N-terminal, un péptido señal con 20 aminoácidos y la secuencia de la glicentina, seguida de dos péptidos similares al glucagón (*glucagon-like peptides*) denominados GLP-1 y GLP-2 (Fig. 75.2).

En 1976 se purificó a partir del intestino de cerdo un péptido al que se denominó GLI-1, glicentina o enteroglucagón y que contiene en su molécula el GRPP (péptido pancreático relacionado con la glicentina), glucagón y oxintomodulina. A su vez, la oxintomodulina está compuesta por la molécula de glucagón extendida en 8 aminoácidos más y ocupa las posiciones 33 a 69 de la glicentina. Los polipéptidos GLP-1 y GLP-2 están constituidos por 37 y 33 aminoácidos respectivamente, y poseen similitudes estructurales con el glucagón. Se sabe que existe sólo una molécula de preproglucagón, presente en las células α, el sistema nervioso y las células L intestinales, y que la diversificación de la expresión génica de este precursor en los diferentes tejidos tiene lugar por el procesamiento postraduccional. De esta forma, en cada tejido, las diferentes rupturas proteolíticas dan lugar a distintos fragmentos del precursor. En las células α se producen GRPP, glucagón y la secuencia de aminoácidos que contiene GLP-1 y GLP-2 unidos.

En las células L del intestino el procesamiento de la molécula precursora da lugar a los péptidos: glicentina, oxintomodulina, GLP-1 y GLP-2. El GLP-1 es a su vez sustrato para una segunda proteólisis, que da lugar a las formas truncadas del GLP-1: GLP-1 (7-36) amida y el GLP-1 (7-37). Tan sólo un 40% del GLP-1 producido por el intestino de rata y seres humanos ocurre como molécula entera, mientras que el resto se manifiesta en las formas truncadas. Las células L se caracterizan por su incapacidad para romper la molécula precursora de glucagón en los enlaces lisina-arginina, impidiendo la producción de glucagón y favoreciendo la liberación de enteroglucagón, constituido, bien por la molécula de glucagón extendida hasta las porciones N y C-terminales de la molécula precursora (glicentina), bien por el alargamiento en ocho aminoácidos de la molécula de glucagón a partir de su porción C-terminal (oxintomodulina). Otra característica diferencial entre las células L y A es que en las primeras los residuos arginina-arginina de la porción terminal del GLP-1 son los sitios de ruptura proteolítica más importantes, por los cuales el intestino libera cantidades significativas de este péptido. En contraposición con estos resultados, en el páncreas se liberan fundamentalmente glucagón y peque-

ñas cantidades de GLP-1, porque la ruptura del precursor ocurre sobre todo en los residuos lisina-arginina de la porción C-terminal de la secuencia del glucagón pancreático.

El desarrollo de métodos radioinmunoanalíticos ha sido de gran importancia para la caracterización de las distintas formas de los péptidos reguladores, tanto en la circulación sanguínea como en extractos tisulares. Así, por ejemplo, la gastrina está presente en tres formas biológicamente activas, con 14 (G-14), 17 (G-17) y 34 (G-34), aminoácidos. Para las tres formas, los 14 residuos de la porción carboxiterminal son idénticos, y la G-34 contiene la secuencia de aminoácidos presentes en la G-17. De hecho, el tratamiento con tripsina de la G-34 da lugar a la liberación de G-17 y dos residuos de lisina. En todas las formas de gastrina, el residuo de tirosina presente en la posición 6 de la porción C-terminal puede estar sulfatado o no, pero ello no modifica sus actividades biológicas. Se ha descrito una molécula de mayor masa molecular que la G-34 (componente I), la cual después de la digestión con tripsina da lugar a la forma G-17, habiéndose sugerido por ello que se trata de la G-17 unida en la porción N-terminal con aminoácidos básicos de un polipéptido de mayor masa molecular. El 95% de la gastrina en las células antrales G es la G-17, mientras que la G-34 es la forma que predomina en el suero sanguíneo debido a su mayor hemivida. Fisiológicamente, el componente G-17 es el más importante. Sin embargo, el valor biológico de los péptidos de mayor tamaño parece radicar en que las hormonas polipeptídicas son sintetizadas como moléculas de mayor masa molecular que contienen el fragmento activo, el cual es liberado por enzimas proteolíticas en aquellos lugares donde se encuentran aminoácidos básicos. La porción carboxiterminal de la gastrina es responsable de su actividad biológica, como lo prueba el hecho de que el tetrapéptido C-terminal posea todas las actividades de la gastrina, aunque con menor potencia que la G-17.

La colecistoquinina (Fig. 75.2) posee al menos tres formas moleculares con 39 (CCK-39), 33 (CCK-33) y 8 (CCK-8) aminoácidos. En el cerebro se han identificado además formas con 54, 12, 7, 5 y 4 aminoácidos. Tanto la CCK-33 como la CCK-8 están incluidas en la molécula de la CCK-39, siendo la CCK-8 la forma más abundante. Al igual que la gastrina, la CCK es probablemente sintetizada como un precursor, y la CCK-39 y CCK-33 representan pasos progresivos en la génesis de CCK-8. Todas las actividades biológicas de la CCK están contenidas en el octapéptido terminal, el cual es de cuatro a seis veces más potente biológicamente que la CCK-33.

La sulfatación del residuo tirosina situado en la posición 7 a partir de la porción C-terminal es necesaria para la obtención de una actividad biológica completa. La colecistoquinina (CCK) se produce en las células I (Tabla 75.1) del duodeno y yeyuno proximal. También ha sido localizada, fundamentalmente como CCK-8, en el sistema nervioso central y en el plexo mientérico del intestino. Al igual que la gastrina, la CCK circula en varias formas. Se ha descrito un incremento posprandrial de CCK, aunque aún no está claro si la forma predominante es la CCK-8 o la CCK-33. Las encefalinas son fragmentos de moléculas de mayor masa molecular, como son las de alfa y betaendorfinas. Tanto las encefalinas como las endorfinas son péptidos opiáceos, capaces de unirse a receptores específicos localizados en el cerebro e intestino.

CONCEPTO APUD

El concepto APUD fue introducido por Pearse, después de observar las características citoquímicas y ultraestructurales de las células endocrinas gastrointestinales. Estas células, junto con las presentes en hipotálamo, hipófisis, glándula pineal, tiroides (células C productoras de calcitonina), paratiroides y placenta, tienen la capacidad de captar los precursores y convertirlos en aminas. Por estas características, Pearse denominó a éstas como células APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*), postulando un origen común a partir de la primitiva cresta neural. Aunque esta afirmación ha sido puesta en duda por experimentos en embriones de pollo, las células endocrinas gastrointestinales y pancreáticas poseen la enzima enolasa, específica para las células nerviosas, lo que apoya un origen nervioso común. Asimismo, la similitud existente entre las células endocrinas gastrointestinales, las del eje hipotalámico-hipofisario y las neuronas incluidas en el tubo intestinal hace que se las pueda considerar como neuroendrocrinológicamente programadas. A pesar de las dudas existentes sobre el origen embriológico común de estas células, el concepto APUD establece una vía de comprensión para el hecho de que péptidos idénticos son sintetizados, almacenados y liberados por células endocrinas y nerviosas gastrointestinales y neuronas del sistema nervioso central.

SISTEMA NERVIOSO PEPTIDÉRGICO

Actualmente se admite que ciertos péptidos presentes en el intestino y cerebro actúan como neurotransmisores, y las terminaciones nerviosas que contienen estos péptidos se denominan peptidérgicas. Existen pruebas de que esto es cierto, dado que la estimulación del vago produce contracción del yeyuno aislado, aun en presencia de atropina, lo que indica que este efecto es dependiente de un neurotransmisor parasimpático diferente de la acetilcolina. Por otra parte, respuestas intestinales a la estimulación nerviosa, como la liberación de bicarbonato por el páncreas, la vasodilatación y la relajación de la musculatura antral, son resistentes a los bloqueantes adrenérgicos y colinérgicos. Péptidos como sustancia P, somatostatina, encefalinas, VIP, bombesina y CCK, que están presentes en el cerebro y en el intestino, se consideran firmes candidatos a neurotransmisores. Las terminaciones nerviosas intestinales tienen sus cuerpos celulares en los plexos mientérico y submucoso, y la proximidad de aquéllas con la mucosa, la fibra muscular lisa y los vasos sanguíneos sugiere que llevan a cabo efectos sobre la absorción, la secreción, la

motilidad y el flujo sanguíneo intestinales. Se acepta que péptidos reguladores, tales como sustancia P, somatostatina y VIP, deben actuar como neurotransmisores o de una forma paracrina, ya que no pueden actuar de una forma activa en la circulación sanguínea, dado que son rápidamente destruidos. De hecho, cuando se les administra por vía intravenosa, sus efectos son de corta duración o poco concluyentes.

El desarrollo de técnicas inmunocitoquímicas y radioinmunoanalíticas ha permitido conocer la localización, tanto en el sistema nervioso central y periférico como en el tracto digestivo, de sustancias neuroactivas, neuropéptidos, enzimas facilitadoras de la síntesis de neurotransmisores clásicos, factores tróficos y receptores. Algunas regiones del sistema nervioso central y del periférico contienen numerosas neuronas o sistemas de fibras peptidérgicas. En ellas se han identificado, entre otros, VIP, CCK, sustancia P, encefalinas, somatostatina, neuropéptido Y (NPY), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), hormona liberadora de tirotropina (TRH) y galanina. Éstos pueden actuar como neurotransmisores o como neuromoduladores. En muchos casos los péptidos reguladores pueden coexistir con los neurotransmisores clásicos, y sus efectos se centran en la potenciación o modulación de la transmisión sináptica o en la regulación de acciones a largo plazo, como son acciones tróficas, potenciación y estabilización de la sinapsis y modificación de las propiedades de los receptores postsinápticos. Asimismo, distintos péptidos reguladores pueden coexistir en la misma estructura nerviosa, con objeto de potenciar o modular sus efectos fisiológicos.

FAMILIAS DE PÉPTIDOS REGULADORES

El número de péptidos reguladores es un valor creciente que aumenta año tras año. No obstante, su estudio ha mejorado sensiblemente tras agruparse muchos de estos péptidos en familias, como consecuencia de homologías estructurales fruto de ampliaciones génicas o divergencias ocurridas durante el proceso evolutivo. Otros polipéptidos como la somatostatina, la motilina y la galanina no se agrupan en familias, mientras que los factores de crecimiento EGF, IGF, TNF y PDGF, aunque no son péptidos reguladores, llevan a cabo importantes efectos tróficos y proliferativos en el tubo digestivo. Entre las familias de los péptidos reguladores se encuentran la de CCK-gastrina, que incluye a estos dos polipéptidos, la de los opioides endógenos con las encefalinas, endorfinas y dinorfinas, así como las taquiquininas con la sustancia P, neuroquinina A y neuroquinina B. Una familia muy numerosa es la del glucagón-secretina-VIP, que engloba a los polipéptidos que contienen la molécula del glucagón (glicentina y oxitomodulina), los que son semejantes al glucagón [GLP-1(1-37), GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) y GLP- 2], o que aislados del veneno de lagarto tienen homologías estructurales o funcionales con los péptidos relacionados con el glucagón (exendina-3, exendina 4 y exendina (9-39). Asimismo se incluyen en este grupo familiar el GIP, secretina, VIP, PHI, PHM, PACAP 27 y 38, helodermina y helospectinas I y II.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PÉPTIDOS REGULADORES

Las hormonas, los neurotransmisores y los péptidos reguladores son portadores de un mensaje, que transmiten a sus células diana. La especificidad de acción es la consecuencia de la diferenciación celular, la cual determina cómo y por qué una célula puede responder a esas sustancias, gracias a la presencia de receptores específicos y sistemas de transducción. Los receptores son proteínas integrales de la membrana plasmática, generalmente glucoproteínas, que reconocen específicamente a sus ligandos llegados a través de las rutas endocrina, paracrina, neuroendocrina, neuroparacrina o de neurotransmisión. Es por tanto la unión del ligando a su receptor el primer paso en la transducción de señales, que se realiza fundamentalmente a través de las vías de la adenilato ciclasa y de la fosfolipasa C (Figs. 75.3 y 75.4). Cada una de estas vías incluye a los agonistas extracelulares, el receptor y el mecanismo amplificador de la señal que genera segundos mensajeros en la célula diana o blanco.

En la vía de la adenilato ciclasa (Fig. 75.3), la unión del péptido activo a su receptor específico da lugar a la activación o inhibición del efector o unidad catalítica. Como consecuencia de la activación de la adenilato ciclasa aumentan las concentraciones intracelulares de AMP cíclico o segundo mensajero, el cual, tras la activación de una serie de reacciones enzimáticas en cascada favorece la aparición de distintos efectos biológicos. Un segundo grupo de enzimas representadas por las fosfodiesterasas puede modular la acción de los péptidos reguladores, gracias a su capacidad degradativa sobre el AMP cíclico. Además de estos componentes, para la transducción del mensaje se necesita otra proteína de membrana denominada G, que es regulada por la guanosina trifosfato (GTP) (véase el Capítulo 66). Esta proteína tiene lugares de unión para el GTP y es responsable de mediar los efectos del GTP y de varios ligandos sobre la actividad de la adenilato ciclasa. Los receptores que modifican las concentraciones de AMP cíclico se clasifican como activadores (Rs) porque aumentan los niveles de AMP cíclico mediante la activación de la adenilato ciclasa, e inhibidores (Ri), porque inhiben la adenilato ciclasa y, como consecuencia de ello, disminuyen las concentraciones intracelulares de AMP cíclico. Asimismo, el componente regulador puede expresarse en la forma activa, Gs, o inactiva, Gi. El componente regulador ligante de nucleótidos Gs, responsable de la activación de la adenilato ciclasa, tiene una masa molecular de 80 kDa y está constituido por tres subunidades, una de mayor masa molecular, conocida como α_s, y dos subunidades menores denominadas β y γ. El componente regulador, que media la inhibición de la enzima Gi, también es un heterotrímero y está constituido por la subunidad α_i, que

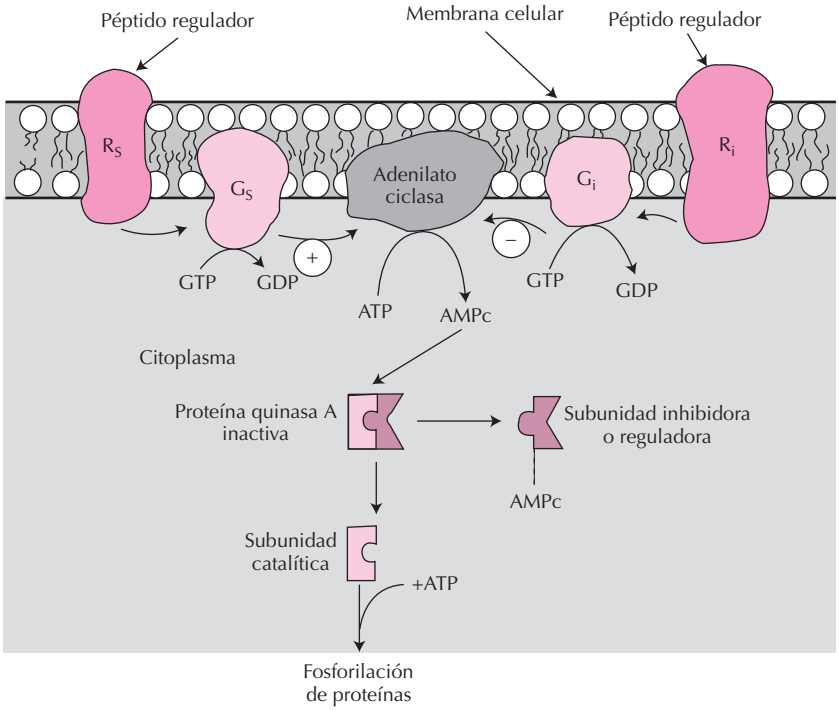


Figura 75.3. Mecanismo de acción de los péptidos reguladores que actúan a través del sistema de la adenilato ciclasa.

es diferente de la α_s, y las subunidades β y γ, que son idénticas a las de Gs.

Como péptidos reguladores que utilizan el sistema de transducción Gs tenemos la secretina, VIP, GIP y glucagón, mientras que la somatostatina utiliza el sistema Gi. Este último péptido estimula la hidrólisis de GTP e inhibe la adenilato ciclasa a través de la proteína Gi. En la Figura 75.3 también podemos observar que la proteína quinasa A interviene en la serie de reacciones inducidas por los agonistas correspondientes. Ésta es una enzima alostérica, que en su forma inactiva está constituida por dos subunidades, la catalítica y la inhibidora o reguladora, que inactiva a la otra subunidad. El AMP cíclico es un modulador alostérico de la proteína quinasa, que se une a un sitio específico de la subunidad reguladora, para facilitar la disociación de ambos componentes y la actividad catalítica. Por tanto, el AMP cíclico libera la inhibición enzimática impuesta por la subunidad reguladora y, como consecuencia de ello, promueve la fosforilación de determinadas proteínas, que en última instancia van a expresar los efectos biológicos de los agonistas. Por otra parte, las señales generadas por el AMP cíclico pueden ser anuladas por las fosfoproteína fosfatasas, que desfosforilan los sustratos de la proteína quinasa A dependiente de AMP cíclico. Otro tipo de segundos mensajeros se producen mediante la vía del fosfoinositol o de la fosfolipasa C (Fig. 75.4), y a través de ella actúan entre otros la gastrina, la neurotensina y la CCK. En esta vía el receptor está acoplado a una proteína Gp, la cual está relacionada con la enzima fosfolipasa C, que rompe el lípido de membrana fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP2) en dos segundos mensajeros: diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3). Junto con el calcio, el diacilglicerol activa la proteína quinasa C, una enzima capaz de fosforilar receptores y muchas enzimas reguladoras que llevan a cabo papeles importantes en diferentes rutas metabólicas. El inositol trifosfato aumenta hasta 10 000 veces la concentración de calcio libre en el citoplasma, a expensas de su liberación desde el retículo endoplásmico y el calciosoma. Este calcio liberado intracelularmente interactúa con muchas proteínas diana, tales como las proteínas fijadoras de calcio, calmodulina, troponina C y parvalbúmina, o bien junto con el diacilglicerol activa la proteína quinasa C. A su vez, la calmodulina en la configuración ligada al calcio es capaz de activar distintas enzimas y, como consecuencia de ello, se manifiestan diferentes efectos biológicos.

Aunque la insulina y diversos factores de crecimiento no pueden considerarse como péptidos reguladores, actúan como agentes tróficos de la mucosa intestinal mediante mecanismos de acción que son diferentes a las dos vías citadas anteriormente. El receptor de insulina (Fig. 75.5) es un tetrámero, constituido por dos subunidades α que unen específicamente a la hormona y dos subunidades β que poseen actividad tirosina quinasa. Esta actividad enzimática también está presente en receptores de factores de crecimiento como el factor de crecimiento semejante a la insulina-I (IGF-1), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (véase el Capítulo 66).

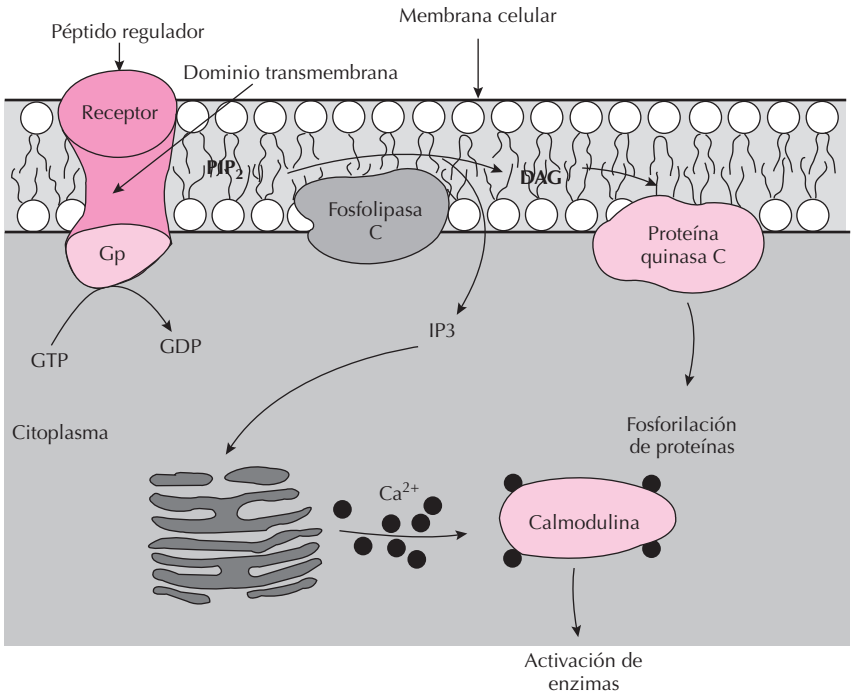


Figura 75.4. Mecanismo de acción de los péptidos reguladores que actúan a través de la vía de la fosfolipasa C.

Se ha propuesto que como consecuencia de la unión de insulina a la subunidad α de su receptor, la subunidad β, que tiene actividad tirosina quinasa, fosforila algunos de sus residuos tirosina. En los últimos años se han caracterizado moléculas responsables de la propagación intracelular de las señales generadas por la hormona y que operan a partir de la activación de la tirosina quinasa de la molécula receptora. Estas moléculas IRS (sustrato del receptor de insulina), de las que se conocen en la actualidad hasta cuatro formas diferentes (IRS-1 a IRS-4), reconocen y unen distintas proteínas de señalización con dominios SH2, que han sido propuestas como mediadoras de muchos de los efectos biológicos generados por la insulina. Otros efectos de esta hormo-

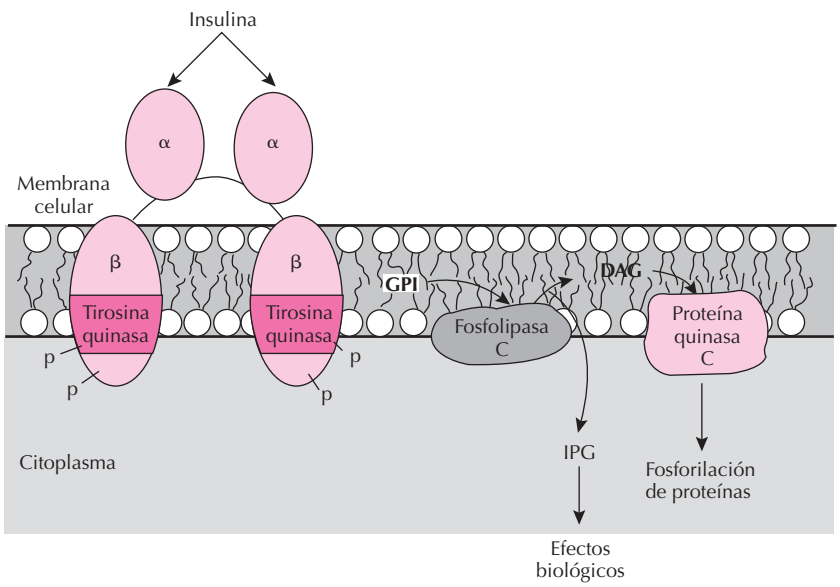


Figura 75.5. Uno de los mecanismos de acción propuestos para la insulina.

na resultan de la fosforilación o la desfosforilación de proteínas en los residuos serina y treonina. También se piensa que la autofosforilación de la subunidad β del receptor de insulina hace posible la fosforilación de una proteína G, la cual actúa a su vez sobre una fosfolipasa C específica para el glucosil fosfatidilinositol (GPI). La fosfolipasa C específica para insulina es responsable de la hidrólisis del GPI, con lo cual se libera su cabeza polar o IPG, que es un fosfooligosacárido considerado como segundo mensajero de la insulina. De hecho, el IPG es capaz de producir todos los efectos biológicos de la insulina con la excepción del transporte de glucosa. El diacilglicerol, que es el otro producto de la degradación del GPI, posee también efectos biológicos, aunque pueden ser diferentes de los generados en la vía del fosfoinositol, hasta el punto de que no está claro su efecto sobre la activación de la proteína quinasa C. Los glucosil fosfatidilinositoles difieren de los otros fosfoinositoles en que están glucosilados y que son hidrolizados por una fosfolipasa C diferente. Asimismo, el diacilglicerol generado por esta vía puede ser diferente al producido en la vía de la fosfolipasa C.

La existencia de receptores, sistemas de transducción y segundos mensajeros es indispensable para que los péptidos reguladores gastrointestinales lleven a cabo sus efectos fisiológicos en el tracto gastrointestinal o en estructuras extradigestivas. En el tubo digestivo se han identificado receptores y sistemas de transducción para oxintomodulina, bombesina, gastrina, neurotensina, secretina, VIP, PHI, PHM, GRF, GLP-1 (7-36) amida, insulina, EGF, somatostatina y opiáceos endógenos, mientras que en los ácinos pancreáticos se han caracterizado para bombesina, neurotensina, secretina, VIP, PHI, PHM, GHRH, insulina, CCK, EGF y somatostatina. En las células β de los islotes pancreáticos, los péptidos bombesina, VIP, PHI, PHM, GHRH, GIP, galanina, oxintomodulina, glucagón, GLP-1 (7-36) amida, IGF-1, somatostatina y CCK, a través de sus sistemas de transducción de señales, modifican la secreción de insulina, y de esta forma facilitan la actividad del eje enteroinsular. También en el sistema nervioso, los péptidos reguladores llevan a cabo importantes funciones mediante los receptores de péptidos opiáceos, CCK, VIP, somatostatina, neurotensina, bombesina, NPY, galanina y GLP-1 (7-36) amida.

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LOS PÉPTIDOS REGULADORES

Los efectos fisiológicos de los principales péptidos reguladores se han resumido en las Tablas 75.2 y 75.3. Estos efectos van encaminados hacia la digestión de los alimentos, absorción de los nutrientes, regulación de la motilidad intestinal y flujo sanguíneo, control de la secreción de hormonas pancreáticas, efectos tróficos y regulación del apetito, los cuales se llevan a cabo mediante mecanismos endocrinos, paracrinos y neurocrinos. Los efectos endocrinos de estos péptidos se han conocido a través de sus actividades biológicas, utilización de anticuerpos neutralizantes y de antagonistas, como en el caso de CCK y opioides. Sin embargo, los efectos producidos mediante mecanismos neurocrinos y paracrinos son peor comprendidos.

Digestión y absorción de nutrientes

Para la digestión de los alimentos es necesaria la liberación de jugos a diferentes niveles del tubo digestivo, lo cual es controlado por distintos péptidos reguladores. La gastrina estimula la secreción de jugo gástrico y pepsina, así como el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica, aunque este último efecto puede ser causado directamente por la gastrina, o secundariamente por el jugo gástrico. Otros efectos de la gastrina, tales como la contracción del esfínter esofágico inferior y la secreción de agua y electrólitos por el yeyuno, no han sido observados en concentraciones fisiológicas. El péptido tirosina-tirosina (PYY) es uno de los inhibidores más potentes de la secreción gástrica, suprimiendo la fase cefálica, pero no la secreción de ácido clorhídrico inducida por histamina o pentagastrina. Dado que el PYY se libera por la ingestión de grasas, se piensa que es la sustancia con más posibilidades para ser considerada como enterogastrona. La CCK estimula la secreción de las células de Brunner, de enzimas por el páncreas exocrino y de bilis. La CCK también activa la liberación de insulina, polipéptido pancreático y calcitonina, y es capaz de producir sensación de saciedad en las ratas. Las acciones de la CCK sobre la fibra muscular lisa incluyen la contracción de la vesícula biliar, la estimulación de la motilidad intestinal y antral, y el retraso del vaciamiento gástrico. La liberación de otro péptido, la secretina, facilita la digestión de los alimentos por sus efectos sobre la secreción de agua y bicarbonato por el páncreas. Estas actividades son potenciadas por la CCK. Al igual que con la secreción gástrica, la actividad secretora del páncreas exocrino es estimulada por cinco péptidos reguladores e inhibida por otros siete (Tabla 75.3).

La secreción de polipéptido pancreático inhibe la secreción pancreática de bicarbonato y proteínas, y favorece la relajación de la vesícula biliar con una disminución de la secreción biliar. La bombesina activa la liberación de gastrina y CCK, e inhibe la de VIP, mientras que en el cerebro se cree que desempeña un papel en la termorregulación y percepción del dolor. Varios péptidos reguladores controlan la absorción de nutrientes, evitando que éstos tengan fluctuaciones excesivas en la circulación sanguínea. Tanto el glucagón como la CCK-8 aumentan la absorción de galactosa y glicina, mientras que la somatostatina prolonga el tiempo de tránsito de los alimentos, inhibe la absorción de fructosa y retrasa la absorción de glucosa, aminoácidos y triglicéridos. Otro mecanismo de control para la ingestión de alimentos es la regulación del apetito, siendo la CCK de todos los péptidos estudiados la única que produce saciedad a concentraciones fisiológicas. Este efecto descrito en seres humanos y animales de experi-

Tabla 75.2. Mecanismos de acción y efectos fisiológicos de los péptidos reguladores

Péptidos reguladores	Mecanismos de acción			Efectos fisiológicos
	E	P	N	
BLI	–	+	+	Estímulo secreción de gastrina y CCK
CCK	+	–	+	Estímulo secreción enzimas pancreáticas. Contracción vesícula biliar.
Encefalinas	–	+	+	Opiáceos
Enteroglucagón (glicentina, oxintomodulina)	+	+	+	Estímulo secreción de insulina. Inhibición liberación ácido gástrico. Efectos tróficos.
Gastrina	+	–	+	Estímulo secreción ácido gástrico y pepsina.
GIP	+	–	–	Aumenta secreción insulina mediada por la glucosa. Inhibe secreción ácido gástrico.
GLP-1 (7-36) amida	+	–	+	Estímulo secreción insulina. Inhibición liberación ácido gástrico.
Motilina	+	–	–	Estímulo motilidad intestinal.
Neurotensina	–	+	+	No bien conocidos.
PP	+	+	–	Inhibe secreción pancreática de bicabornato y proteínas.
Secretina	+	–	–	Estimula secreción pancreática de bicarbonato.
Somatostatina	–	+	+	Numerosos efectos inhibidores.
Sustancia P	–	+	+	Inciertos.
VIP	–	–	+	Relajación músculo liso. Estímulo secreción bicarbonato.

Existencia (+) o no (–) de mecanismos de acción endocrino (E), paracrino (P) y neurocrino (N) sugeridos o demostrados.

mentación está relacionado con la supresión del vaciamiento gástrico.

Motilidad

Tanto la motilidad del intestino delgado como la del grueso es regulada por un número importante de neuropéptidos y hormonas que intervienen sobre el complejo motor migratorio durante los períodos interdigestivos y sobre la actividad motora generada tras la ingestión de alimentos. La actividad motora interdigestiva es regulada por la motilina, el polipéptido pancreático y la somatostatina. La sustancia P aumenta la actividad después de la ingestión de alimentos. Por otra parte, los opiáceos y el VIP tienen un efecto relajante. La presencia de VIP en las terminaciones nerviosas localizadas en los vasos sanguíneos, músculos de los esfínteres y mucosa, sugiere que este péptido actúa localmente, regulando la motilidad intestinal, la relajación de los esfínteres, el flujo sanguíneo y la secreción de la mucosa intestinal y de bicarbonato desde el páncreas. La motilina causa la contracción de la fibra muscular lisa de duodeno, íleon, colon y vesícula biliar, siendo de todos ellos los efectos más pronunciados en el duodeno. Los efectos de la motilina no son bloqueados por la atropina ni por los bloqueantes alfa y beta-adre-

Tabla 75.3. Efecto de los péptidos reguladores sobre las secreciones gástrica, exocrina del páncreas y de insulina

Secreción gástrica		Secreción exocrina pancreática		Secreción de insulina	
Estimulación	Inhibición	Estimulación	Inhibición	Estimulación	Inhibición
Galanina	CCK?	CCK	CGRP	CCK	Galanina
Gastrina	CGRP (péptido relacionado con el gen de calcitonina)	GRP	NPY	Gastrina	Neurotensina
GRP	Encefalinas	PHI	Neurotensina	GIP	Somatostatina
Sustancia P	Factor de crecimiento epitelial	Secretina	Oxintomodulina	GLP-1 (7-36) amida	Sustancia P
	GIP	VIP	PP	Glucagón	
	GLP-1 (7-36) amida		PYY	GRP	
	Neurotensina		Somastostatina	Opiáceos	
	Oxintomodulina			PHI	
	PHI			Secretina	
	PYY			VIP	
	Secretina				
	Somatostatina				
	VIP				

nérgicos, por lo que se cree que sólo actúa a través de sus propios receptores en el tubo digestivo, ya que carece de efectos contráctiles fuera de este aparato.

Los cambios en la motilidad gástrica tienen efectos importantes sobre la homeostasis de la glucosa. Cuando la actividad motora gástrica es escasa, las curvas de glucosa sanguínea son planas, en comparación con los valores obtenidos cuando la actividad motora es mayor. De esta forma, cuando se administra motilina durante una prueba de tolerancia a la glucosa, aumenta el vaciamiento gástrico y las concentraciones circulantes de glucosa e insulina. Dado que el incremento de la glucemia inhibe la liberación de motilina, esto sugiere un mecanismo de retroalimentación negativo, que regula la actividad motora y la velocidad de absorción de la glucosa. Otros péptidos reguladores como gastrina, enteroglucagón, CCK, VIP, somatostatina y PYY tienen efectos inhibidores sobre el vaciamiento gástrico.

Efectos tróficos

Basados en la observación de que los péptidos GIP, PP, enteroglucagón, motilina, gastrina y neurotensina aumentan durante las primeras semanas de vida de niños alimentados por vía enteral, en comparación con los tratados por vía parenteral, y que durante este período el crecimiento del páncreas e intestino delgado es significativo, se ha postulado que los citados péptidos reguladores poseen una actividad trófica. Los efectos del enteroglucagón han sido observados en varias situaciones experimentales y, especialmente, en pacientes con tumores que lo producen en grandes cantidades y que a su vez presentan hiperplasia de la mucosa intestinal. Recientemente se ha descrito que el GLP-2 tiene un efecto estimulante sobre la proliferación del epitelio intestinal.

REGULACIÓN DE LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS

Además de los efectos sobre los procesos digestivos ya descritos, los péptidos reguladores controlan a nivel central y periférico la ingestión de alimentos. Una larga lista de polipéptidos actúan como activadores de la toma de alimentos, tales como galanina, neuropéptido Y, factor de liberación de la hormona de crecimiento y péptidos opiáceos, mientras que un número creciente de péptidos reduce significativamente la ingestión de alimentos, entre los que se encuentran la CCK, GLP-1(7-36) amida, enterostatina, neurotensina, bombesina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, oxitocina, factor de liberación de la corticotropina (CRF), factor de liberación de la tirotropina (TRF), glucagón, leptina y vasopresina. De todos los polipéptidos citados es el neuropéptido Y el que tiene efectos más potentes para estimular el apetito, mientras que el GLP-1(7-36) amida produce saciedad cuando se administra central o periféricamente. Un complejo circuito neuronal localizado en el hipotálamo regula los aspectos motivacionales de la ingestión de alimentos, con un mecanismo estimulador presente en el área hipotalámica lateral y otro inhibidor presente en los núcleos ventromedial y paraventricular. Recientemente hemos encontrado en neuronas hipotalámicas localizadas en las áreas citadas anteriormente la coexpresión de los ARN mensajeros para el receptor de GLP-1, el transportador de glucosa GLUT-2 y la glucoquinasa. Estas neuronas son sensibles y reactivas a la glucosa y tradicionalmente se las ha considerado implicadas en la regulación de la ingestión de alimentos. Asimismo, se sabe que GLUT-2 y glucoquinasa son respectivamente el transportador y la enzima fosforilante de la glucosa que actúan con Km altas, por lo cual sugerimos que un aumento de la glucemia como consecuencia de la ingestión de alimentos sería detectada por las neuronas hipotalámicas y con la metabolización de la glucosa en esas células se podría generar la señal responsable del estado de saciedad. Un modelo sensor de glucosa semejante opera en las células β-pancreáticas, el cual desempeña un papel importante en la secreción de insulina.

EJE ENTEROINSULAR

El término eje enteroinsular fue introducido por Unger y Eisentraut en 1969 y engloba todos los factores hormonales, nerviosos y de sustratos que, generados en el intestino delgado, estimulan la secreción de las hormonas pancreáticas, insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático. Esta integración funcional indica que la ingestión de alimentos genera la actividad de péptidos reguladores que facilitan la digestión y absorción de nutrientes en el intestino e informan al páncreas endocrino del almacenamiento o utilización de éstos en los órganos periféricos apropiados, mediante las acciones anabólicas o catabólicas de la insulina y glucagón, respectivamente.

En 1929, Zung y LaBarre denominaron incretina a la actividad humoral del intestino, capaz de aumentar la secreción endocrina del páncreas, y que actualmente ha quedado restringida a la secreción de insulina. Este factor incretina debe ser liberado por nutrientes, especialmente glucosa. La diferencia entre la secreción de insulina en respuesta a la ingestión oral de glucosa o tras la administración intravenosa de esta hexosa se conoce como efecto incretina. De acuerdo con lo presentado en la Tabla 75.3, existe un número importante de péptidos con efectos insulinotrópicos, mientras que otros son capaces de inhibir la secreción de insulina. El GIP es uno de los factores incretina más importantes, ya que es liberado tras la ingestión de glucosa y posee un potente efecto insulinotrópico. Sin embargo, otros péptidos pueden participar en el efecto incretina. Varios péptidos reguladores están presentes en las terminaciones nerviosas pancreáticas, con efectos estimulantes sobre la secreción de insulina tales como CCK, gastrina, VIP, PHI y encefalinas o inhibidores, como la somatostatina, sustancia P, galanina y neurotensina. El sistema nervioso peptidérgico, así como los sistemas adre-

nérgico y colinérgico, pueden liberar factores duodenales con actividad incretina. De hecho, la secreción de GIP está bajo influencia vagal y adrenérgica. También los péptidos reguladores pueden actuar de forma sinérgica. La administración en pequeñas dosis y por separado de GIP y CCK carece de efecto, pero cuando se utilizan conjuntamente poseen un potente efecto insulinotrópico. Asimismo, se debe considerar a la CCK, que se libera en respuesta a los aminoácidos y potencia el efecto insulinotrópico de éstos, con un papel incretina tras la ingestión de proteínas. Pruebas experimentales de que el GIP no es el único péptido con actividad incretina han sido presentadas en modelos, donde se ha observado que, tras bloquear con anticuerpos los efectos de este péptido, aún existe un 80-50% de actividad incretina. Recientemente se ha descrito que el GLP-1 (7-36) amida, liberado fundamentalmente por el intestino en respuesta a la ingestión de glucosa, posee un efecto insulinotrópico superior al GIP, lo que permite considerarlo como uno de los factores incretina más potentes.

Importancia de los receptores peptidérgicos en el eje enteroinsular

Los péptidos reguladores originados en el tubo digestivo pueden llegar al páncreas endocrino por las siguientes rutas: a través de la circulación sanguínea después de su aclaramiento por el hígado y mediante inervación aferente de los islotes pancreáticos por los sistemas parasimpático, simpático y peptidérgico. En dirección contraria, las células intestinales reciben señales desde el páncreas endocrino a través de la circulación sistémica.

La realización de las funciones propias del eje enteroinsular no sólo necesita vías de transporte para los mensajeros, sino también precisa que éstos sean reconocidos por proteínas receptoras localizadas en la superficie de las células insulares y gastrointestinales. Estos receptores deben ser específicos y con características cinéticas que aseguren que los péptidos reguladores puedan actuar en sus células diana en condiciones fisiológicas. Asimismo, su unión a los receptores debe ser el primer paso para producir efectos biológicos intracelularmente.

Entre los receptores de péptidos reguladores intestinales, presentes en las células insulares, debemos considerar aquellos, como glucagón, oxintomodulina, GIP, VIP y beta-adrenérgicos, que han sido identificados en las células β acoplados a la producción de AMP cíclico como segundo mensajero. La existencia de receptores para glucagón ha sido demostrada en membranas plasmáticas de tumores de células β en hamsters y en cultivos de islotes pancreáticos de rata, utilizando técnicas autorradiográficas y de microscopia electrónica. La oxintomodulina actúa a través del receptor de glucagón en las células β. El receptor de GIP es una glucoproteína con un peso molecular de 59 kD, que está acoplado a la adenilato ciclasa y ha sido identificado en tumores de células β en hámsters y en adenomas de células β sensibles a la glucosa en seres humanos. En estos dos tipos de tumores también se han encontrado receptores para VIP. Los receptores beta-adrenérgicos en los islotes pancreáticos poseen las mismas características que los presentes en pulmón y corazón. Otro grupo de receptores insulares son aquellos que utilizan derivados de los fosfoinositoles como segundos mensajeros, tales como los muscarínicos, α_1-adrenérgicos y de la CCK, sustancia P y TRH. Entre los receptores que tras la unión de su ligando en las células β producen una actividad inhibidora, se encuentra la somatostatina. Ésta inhibe la producción de AMP cíclico, disminuye la permeabilidad de la membrana para el calcio y modifica la actividad eléctrica asociada con la secreción de insulina inducida por glucosa. La noradrenalina parece actuar a través de receptores α_2-adrenérgicos, mientras que los receptores de la galanina, que inhibe la secreción de insulina, han sido recientemente identificados. Receptores específicos para opiáceos han sido encontrados en islotes pancreáticos de ratas. Receptores para insulina o IGF-1 están presentes en los islotes pancreáticos. Por estudios autorradiográficos con células cultivadas se sabe que la insulina-^{125}I unida a las células β, α y δ fue del 60, 35 y 22%, respectivamente. Las células α y β poseen receptores específicos para IGF-1.

La secreción endocrina de los islotes pancreáticos modula distintas funciones intestinales. De hecho, en la diabetes experimental han sido descritos aumentos del consumo de glucosa y aminoácidos, de las actividades de la sacarasa y lactasa, y una disminución de la absorción de calcio por el duodeno y el ciego. Las funciones intestinales pueden estar mediatizadas por las señales generadas tras la unión de ligandos a sus receptores, que tienen propiedades estimulantes para VIP, neurotensina, bradiquinina, agentes α_1-adrenérgicos y muscarínicos, inhibidores para somatostatina, PYY/NPY, α_2-adrenérgicos y dopamina, y pleitrópicas para insulina/IGF-1, EGF y corticoides.

EFECTOS CARDIOVASCULARES

De forma aislada o concertada un número importante de péptidos reguladores modifica las actividades del aparato cardiovascular. Estas acciones pueden ser diferentes en seres humanos y animales de experimentación e incluso opuestas cuando aquéllos se administran por vía central o periférica.

En general, los opiáceos tienen un efecto depresor sobre el aparato cardiovascular que se manifiesta con hipotensión, bradicardia y disminución de los efectos barorreceptores. El VIP produce vasodilatación, hipotensión y un efecto ionotrópico positivo. Por otra parte, la somatostatina disminuye el flujo sanguíneo del área esplácnica, así como en la vena ácigos en pacientes con varices esofágicas, con la consiguiente disminución del flujo colateral esofágico. Estos efectos de la somatostatina explican el efecto beneficioso de la somatostatina en el tratamiento de las hemorragias digestivas. Por otra parte, la sustancia P produce hipertensión y taquicardia como consecuencia de la estimulación del sistema simpático, y la neurotensina

cuando se administra centralmente produce hipertensión, mientras que el tratamiento periférico induce el efecto contrario. También la CCK manifiesta efectos opuestos dependiendo de la ruta de administración y las dosis utilizadas. Los efectos de la CCK cuando se administra intratecalmente son hipertensivos con dosis altas y carece de actividad en dosis bajas, mientras que la inyección intravenosa de cantidades elevadas son hipotensivas y bradicardizantes, y las dosis bajas son hipertensivas y taquicardizantes. Estos efectos de la CCK en la periferia son mediados por los receptores CCKA, y los centrales a través de los receptores CCKB.

El glucagón y los péptidos relacionados producen alteraciones significativas en el aparato cardiovascular. En seres humanos y animales de experimentación el glucagón tiene propiedades cronotrópicas e ionotrópicas; aumenta el flujo sanguíneo en las áreas esplácnica, renal y hepática del perro, y no produce cambios importantes en la presión arterial. Sin embargo, el GLP-1(7-36) amida aumenta significativamente las presiones sistólica y diastólica, y la frecuencia cardíaca en ratas pero no en seres humanos. En contraposición con estos hallazgos, el GLP-2 no modifica los parámetros anteriormente citados y el neuropéptido Y tiene acciones hipotensoras.

OTROS EFECTOS

Algunos neuropéptidos modifican sensiblemente la secreción de distintas hormonas. La somatostatina reduce las concentraciones circulantes de las hormonas pancreáticas, GH y TSH, pero carece de efecto sobre los valores basales y postestímulo de prolactina, ACTH y gonadotropinas. Por otra parte, el VIP aumenta la liberación de prolactina, GH y LH, y activa la esteroidogénesis por la corteza suprarrenal.

Asimismo, durante los últimos años se han acumulado pruebas experimentales que indican las modificaciones inducidas por algunos péptidos reguladores sobre distintas funciones inmunológicas, a la vez que en los órganos linfoides se han detectado concentraciones significativas de estos péptidos y sus receptores. Se han encontrado sustancia P, NPY y CGRP en las fibras nerviosas del timo, mientras que en el bazo se han encontrado CCK-8, neurotensina y metionina encefalina. Las células neuroendocrinas presentes en el timo contienen ARNm para somatostatina, oxitocina y vasopresina, y los linfocitos circulantes sintetizan proencefalina A, endorfinas, ACTH, VIP, prolactina y GH. Se han encontrado receptores para VIP en macrófagos, monocitos y linfocitos, y entre las propiedades de este péptido destacan la modulación de la síntesis de inmunoglobulinas, la activación de la síntesis de interferón α/β, y la disminución de la actividad de los linfocitos *killer* (citolíticos).

Además de las encefalinas y endorfinas, otros péptidos reguladores tienen actividades analgésicas. Las propiedades antinociceptivas de CCK-8, TRH, α-MSH y sustancia P son antagonizadas por la naloxona, lo que sugiere la utilización de un mecanismo semejante al de los péptidos opiáceos. Sin embargo, otros péptidos, como neurotensina, bombesina, calcitonina y vasopresina, no son inhibidos por el antagonista opiáceo. Otros péptidos, como angiotensina II, VIP y somatostatina, tienen también actividad antinociceptiva reconocida. Se supone que todos estos neuropéptidos llevan a cabo sus efectos mediante interacciones con muy diversos sistemas neuroquímicos, como parece que ocurre con el sistema de la serotonina y las acciones producidas por la sustancia P y la calcitonina.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LOS PÉPTIDOS REGULADORES

Úlcera gastroduodenal

Los enfermos con úlcera gastroduodenal liberan en el duodeno un exceso de pepsina y ácido en respuesta a gastrina e histamina, en comparación con los individuos sanos. Aunque los valores basales de las distintas formas de gastrina (G-17 y G-34) y el número de células G en el antro de estos pacientes no se modifican, la respuesta de la gastrina a la ingestión de alimentos e hipoglucemia es mayor y más prolongada. Asimismo, la inhibición de la secreción de gastrina por acidificación del antro es menos efectiva y las células parietales son más sensibles a la estimulación por gastrina en los enfermos ulcerosos. Aunque las modificaciones y respuestas a la gastrina han sido las más estudiadas, existe un número importante de péptidos reguladores que estimulan o inhiben la secreción de ácido gástrico (Tabla 71.3), cuyas alteraciones podrían desempeñar algún papel en la fisiopatología de la enfermedad ulcerosa.

Modificaciones de la absorción intestinal

El esprue se caracteriza por una reducción importante del área de absorción, motivada por la escasa presencia de *villi* en la porción proximal del intestino delgado, lo cual produce una malabsorción de hidratos de carbono, proteínas y grasas. Esta última puede estar agravada por anomalías hormonales, ya que la respuesta exocrina pancreática está disminuida y la contracción de la vesícula biliar es incompleta y retrasada. Se sabe que en los enfermos con esprue, la administración de CCK o secretina produce respuestas normales de la vesícula biliar y el páncreas, por lo cual se cree que está alterada la liberación de esos péptidos con las consiguientes modificaciones en la formación de micelas y absorción de grasas.

Modificaciones de la motilidad intestinal

La enfermedad de Hirschsprung se caracteriza por la ausencia congénita de células ganglionares en los plexos submucoso de Meissner y mientérico de Auerbach en un segmento distal del colon, con constricción, hipertrofia de

la capa muscular y estrechamiento de la luz intestinal. Como consecuencia de la obstrucción parcial crónica, existe una dilatacion de la porción proximal del colon. Tanto las concentraciones de VIP y sustancia P como los nervios que contienen estos péptidos están significativamente disminuidos en la porción del colon afectada, por lo que se piensa que la pérdida de la actividad relajante de ambas sustancias contribuye al estrechamiento del segmento distal del colon.

Posiblemente, otras anomalías de las neuronas peptidérgicas pueden contribuir a trastornos de la motilidad, como en la estenosis pilórica y la acalasia.

Apudomas

Este término se utiliza para los tumores de las células endocrinas intestinales productoras de péptidos reguladores, que pueden ser muy pequeños y difíciles de identificar incluso después de una laparotomía. La mayoría de los apudomas se localizan en páncreas, pero también se pueden encontrar en la pared del duodeno y en el retroperitoneo. Probablemente se originan a partir de células pluripotenciales presentes en los conductos pancreáticos, lo que podría explicar que los apudomas posean más de un tipo de células endocrinas y produzcan más de una hormona. Se ha descrito que gastrina, serotonina, insulina, sustancia P, PP, glucagón, enteroglucagón, VIP y somatostatina son sintetizados y liberados por diferentes apudomas. Aunque los apudomas pueden secretar más de un péptido, reciben el nombre de aquel que es responsable mayoritariamente de las manifestaciones clínicas. El síndrome de Wermer es una entidad hereditaria autosómica dominante, en la que dos o más glándulas endocrinas son hiperplásicas o presentan formaciones tumorales. Este síndrome también se denomina neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN-I) o adenomatosis endocrina múltiple tipo I (MEA-I). En la MEN-I, el páncreas, las glándulas paratiroides e hipófisis son las que más a menudo están afectadas, siendo los tumores pancreáticos más frecuentes los gastrinomas, los vipomas y los insulinomas. El síndrome de Sipple, o MEN-II, se caracteriza por carcinoma medular del tiroides, hiperparatiroidismo y feocromocitoma. El síndrome de Zollinger-Ellison se manifiesta con hipersecreción de ácido gástrico, como consecuencia de un tumor productor de gastrina o gastrinoma. La mayoría de estos tumores se localiza en el páncreas, aunque algunos se encuentran en la submucosa del duodeno y, más raramente, en el antro. Aproximadamente un tercio de estos pacientes posee también tumores endocrinos, principalmente en las glándulas paratiroides y en la hipófisis.

Un síndrome caracterizado por diarrea profusa, pérdida masiva de potasio, hipopotasemia y extrema debilidad está asociado en un 80% de los casos con vipomas. Además del VIP, otras sustancias como la serotonina, algunas prostaglandinas, calcitonina, sustancia P y polipéptido pancreático pueden causar diarreas cuando están presentes en grandes concentraciones en la circulación sanguínea. El síndrome está caracterizado por la enorme secreción yeyunal de agua y electrólitos. El hallazgo analítico de elevados niveles circulantes de VIP es esencial para el diagnóstico, pero los valores normales no lo excluyen.

Las manifestaciones clínicas de los glucagonomas se presentan como dermatitis necrolítica migratoria, estomatitis, pérdida de peso, anemia, hipoaminoacidemia y diabetes mellitus leve. Los glucagonomas se originan a partir de las células α del páncreas endocrino, y un 25% de los casos son benignos, mientras que el resto puede metastatizar en hígado, ganglios linfáticos, glándulas suprarrenales o vértebras.

Los somatostatinomas se caracterizan por diabetes leve, malabsorción, diarrea y dilatación de la vesícula biliar, frecuentemente asociado con colelitiasis. Aparte de las elevadas concentraciones en plasma de somatostatina, algunos pacientes presentan niveles elevados de calcitonina e IgM. En la mayoría de los casos son tumores malignos, con metástasis hepáticas. Los tumores carcinoides se originan a partir de las células enterocromafines, que se localizan en cualquier lugar, desde la unión gastroesofágica hasta el ano. Suelen ser múltiples, y también pueden aparecer en bronquios y ovarios. El síndrome carcinoide se caracteriza por sofocos, que pueden ir acompañados de hipotensión y diarrea. Estos síntomas aparecen por la liberación de serotonina (que produce hipotensión y diarrea, pero no sofocos), de calicreína, una enzima que convierte una globulina en bradiquinina, la cual produce sofocos y diarrea, y por la sustancia P, y prostaglandina E, que también producen sofocos y diarreas.

BIBLIOGRAFÍA

Beinfeldt M C. CCK in the central nervous system: A mini-review. *Neuropeptides* 1983; 3:411-427.

Blázquez E. Gut regulatory peptides: their role in health and disease. Vol. 16 de la serie *Frontiers in hormone research*. Karger Basel 1987.

Blázquez E, Tamarit J. *Péptidos reguladores gastrointestinales y transducción de señales generadas por hormonas polipeptídicas, tiroideas y esteroideas*. Madrid, Fundación Ramón Areces, 1992.

Creutzfeldt W, Arnold R.Endocrine tumors of the pancreas. En: Berk JE, Haubrich WS, Kalser MH (eds.). *Bockus gastroenterology* 4ª ed. Philadelphia, Saunders, 1985; 6:4122-4144.

Creutzfeldt W. The changing concept of the enteroinsular axis. En: Blázquez E, Karger (eds.). *Gut Regulatory Peptides: their role in health and disease. Frontiers in hormone research* 1987; 16:1-14.

Dockray G J. Physiology of enteric neuropeptides. En: Johnson L R.(ed.). *Physiology of the Gastrointestinal Tract,* 2ª ed. New York, Raven Press, 1987; 41-109.

Fehmann H C, Göke R, Göke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev* 1995; 16:390-409.

Gilman AG. G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Ann Rev Biochem* 1987; 56:615-649.

Gillemin R. Peptides in the brain: The new endocrinology of the neuron. *Science* 1987; 202: 390-402.

Harvey RF, Bradshaw MJ, Davidson CM, Wilkinson SP, Davies PS. Multifocal gastric carcinoids achlorhydria and hypergastrinemia. *Lancet* 1985; 1:951-953.

Johnson GL, Dhanasckaran N. The G-protein family and their interaction with receptors. *Endocr Rev* 1989; 10:317-331.

Khachaturian H, Lewis ME, Tson K, Watson SJ. Gaba and neuropeptides in the CNS. En: *Handbook of chemical neuroanatomy.* Part I. Amsterdam, Elsevier, 1985; 216-272.

Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide 1(7-36). A physiological incretin in man. *Lancet II* 1987; 1300-1304.

Morisset J. Gastrointestinal hormone receptor in the gut: localization, characterization, modulation and ontogeny. En: Lebenthal E. (ed.). *Human gastrointestinal development*. New York, Raven Press, 1989; 99-100.

Patteson S L, Jackson T R, Dreher M, Hanley M R. Second messenger responses to neuropeptides. En: Fink G, Harman A J (eds.). *Neuropeptides: a methodology*. Chichester, John Wiley and Sons Ltd., 1989; 245-282.

Quirion R. Neuropeptide receptors in the brain. Possible relevance to function». En: Avoli M, Reader TA, Dykes RW, Gloor P (eds.). *Neurotransmitters and cortical function from molecules to mind*. New York, Plenum Press, 1988; 565-584.

Rosselin G. *Vasoactive intestinal peptide, pituitary adenylate cyclase activating polipeptide and related regulatory peptides*. World Scientific, Singapur, 1994.

Said SI. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP): current status. *Peptides* 1984; 5:143-150.

Smith GP, Gibbs J. Brain-gut peptides and the control of food intake. En: Martin JB, Reichlin S, Bick KL (eds.). *Neurosecretion and brain peptides*. New York, Raven Press, 1981; 389-395.

Walsh J, Dockray G. *Gut peptides*. New York, Raven Press, 1994.

Capítulo 76

Control del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio

Santiago Prieto

- Introducción
- Papel fisiológico y homeostasis del calcio intracelular
- Control del metabolismo del calcio
- Hormonas calciotrópicas: parathormona, péptido relacionado con la parathormona, metabolitos de la vitamina D, calcitonina, péptidos relacionados genéticamente con la calcitonina
- Proteína relacionada con la PTH (PTHrP)
- Calciferoles y derivados metabólicos de la vitamina D
- Calcitonina
- Homeostasis del fósforo
- Homeostasis del magnesio
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Calcio, fósforo y magnesio son elementos cuyas fisiologías guardan una estrecha relación; una relación que se inició hace millones de años, en los albores de esa compleja combinación de azar, necesidad y tiempo que es la evolución. El agua o mar primitivo donde comenzó la vida sobre la Tierra debía poseer unas concentraciones de potasio (K^+), fosfatos ($H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$) y magnesio (Mg^{2+}) muy superiores a las de calcio (Ca^{2+}) y sodio (Na^+), de tal manera que la membrana plasmática de las primeras células delimitó un microcosmos con esas características iónicas.

Las peculiaridades fisicoquímicas del fosfato serían claves para su *selección* como principal tampón intracelular, y sus ésteres como moléculas fijadoras y almacenadoras de energía biológica. La síntesis e hidrólisis de ATP habría de ser la vía esencial para el depósito y transferencia de energía ya en aquellas células. A su vez, las características fisicoquímicas del Mg^{2+} lo convirtieron en un cofactor esencial de numerosas reacciones enzimáticas, entre ellas todas en las que se requiera o intervenga ATP.

Tras largos períodos de tiempo, la evolución geológica repercutió necesariamente sobre la biológica. Así, en el agua fueron aumentando las concentraciones de Ca^{2+} y Na^+, a medida que disminuía la proporción de K^+. Sin embargo, el plasmolema habría permitido mantener el medio iónico inicial y los sistemas enzimáticos intracelulares adaptados a las bajas proporciones de Na^+ y Ca^{2+}. En suma, para adaptarse a un medio que cambiaba, las células primitivas debieron desarrollar canales iónicos y sistemas de bombeo de iones que permitieran mantener la asimetría de concentraciones de cationes mono- y divalentes a ambos lados de la membrana plasmática. De tal manera, el control de la excitación celular y la regulación de muchas rutas metabólicas dependerán, respectivamente, del mantenimiento de una relación precisa entre las concentraciones de K^+/Na^+ y Mg^{2+}/Ca^{2+} a los dos lados de dicha membrana (Tabla 76.1).

PAPEL FISIOLÓGICO Y HOMEOSTASIS DEL CALCIO INTRACELULAR

Los conocimientos actuales sobre la trascendencia fisiológica del calcio nacieron en un sencillo experimento realizado en Londres en 1883. Cuando Sidney Ringer estudiaba la contracción del corazón de rana perfundido con suero salino, observó que tal contracción era óptima si preparaba dicho suero con agua del grifo; pero, si en su lugar utilizaba agua destilada, las contracciones se debilitaban progresivamente hasta que el corazón se detenía. Sorprendentemente, cuando añadía sales de calcio al suero salino preparado con agua destilada, las contracciones se mantenían como cuando lo elaboraba con agua corriente.

Tabla 76.2. Contenido y distribución del calcio, el fosfato y el magnesio en el cuerpo humano

	Total corporal	% en hueso	% extraóseo
Calcio	1000-1200 g	98-99%	1-2%
Fosfato	600-650 g	80-85%	15-20%
Magnesio	22-25 g	60%	40%

Cuantitativamente, el calcio es el quinto elemento más abundante en nuestro organismo y, tras el Na^+ y el K^+, el tercer catión más abundante en el espacio extracelular. En su gran mayoría (99%) se halla en los huesos, como componente estructural de la hidroxiapatita y otros fosfatos de calcio, y el 1% restante en tejidos no óseos (Tabla 76.2). Precisamente, la concentración de calcio en el plasma y demás tejidos no óseos depende en gran medida de su intercambio con el localizado en el hueso.

Ha de adelantarse que, aproximadamente, la mitad del calcio plasmático se encuentra en forma iónica, Ca^{2+}, y que los flujos de este catión a través de las membranas celulares tienen una enorme trascendencia fisiológica, como ya atisbara Ringer a finales del siglo XIX.

La concentración de Ca^{2+} en suero (10^{-3} M) es unas diez mil veces mayor que en el citosol celular (10^{-7} M), y el mantenimiento de aquélla dentro de unos estrechos márgenes actúa como una fuente regulada y continua de Ca^{2+} para los distintos compartimentos celulares. Mínimas oscilaciones en la concentración de calcio citosólico, $[Ca^{2+}]c$, sirven para transmitir señales bioquímicas al interior celular, esencialmente a través de su combinación fugaz y reversible con proteínas específicas. En la Tabla 76.3 se resumen los procesos en los que el Ca^{2+} desempeña una misión clave como mensajero tanto intracelular como extracelular.

Las razones por las que al principio de la evolución el Ca^{2+}, y no otro ión, *fue seleccionado* como mensajero, residen en sus características moleculares. Así, el Ca^{2+}

Tabla 76.1. Concentraciones de Ca^{2+}, HPO_4^{2-} y Mg^{2+} en el exterior e interior de la célula

	Ca^{2+}	HPO_4^{2-}	Mg^{2+}
Líquido extracelular	1.1×10^{-3} M	1×10^{-4} M	5×10^{-4} M
Citosol	1×10^{-7} M	1×10^{-4} M	$0.3 - 2.5 \times 10^{-3}$ M
Mitocondria			
fracción soluble	0.2×10^{-4} M	5×10^{-4} M	1×10^{-3} M
fracción no soluble	1.5×10^{-3} M	1×10^{-3} M	1×10^{-3} M

Tabla 76.3. Funciones biológicas del Ca^{2+}

a) Celulares:
- — Crecimiento y división celular.
- — Estabilización de membranas.
- — Excitabilidad y permeabilidad de la membrana plasmática.
- — Transporte de iones a través de membranas.
- — Regulación enzimática.
- — Exitación nerviosa.
- — Secreción de hormonas.
- — Secreción exocrina.
- — Neurotransmisión.
- — Contracción muscular.

b) Extracelulares:
- — Mineralización.
- — Cofactor de factores de coagulación VII, IX y X.
- — Reconocimiento y adhesión entre células.

posee un radio iónico y un número de coordinación (iones de signo contrario que rodean a un ión) variable (6-8), que lo hacen idóneo para encajar en los pliegues de la molécula de una proteína y combinarse transitoriamente con ella. Por otra parte, los iones Ca^{2+} son muy reactivos y poseen gran facilidad para combinarse no sólo con moléculas orgánicas como las proteínas, sino también con moléculas inorgánicas como los fosfatos. Y éste es otro hecho fundamental en relación con la baja $[Ca^{2+}]c$: como los ésteres de fosfato forman con el Ca^{2+} sales muy poco solubles al pH fisiológico intracelular, bastaría con que la $[Ca^{2+}]c$ alcanzara el rango de 10^{-3} M para que las sales de fosfato cálcico originadas precipitaran y fuera imposible la transferencia de energía por los ésteres de fosfato.

Homeostasis del Ca^{2+} intracelular

La homeostasis celular del Ca^{2+} comprende varios aspectos que cabe resumir como sigue: a) en reposo, la $[Ca^{2+}]c$ es mantenida en un orden de 10^{-7} M; pero, cuando la célula es estimulada, tal concentración aumenta en pocos milisegundos hasta varios micromoles/l; b) en general, ese incremento en la $[Ca^{2+}]c$ se produce en forma de *picos* o *pulsos*, más que de una forma sostenida; c) la célula recibe pulsos de Ca^{2+} a partir de dos fuentes distintas: vertido al citosol desde organelas intracelulares, o desde el exterior mediante la apertura de canales de Ca^{2+} en el plasmolema, permeabilizados por receptor o por voltaje; d) las células, asimismo, poseen en esa membrana plasmática una ATPasa de Ca^{2+} que lo bombea hacia el exterior en contra de sus gradientes de concentración y electroquímico, y un intercambiador Na^+/Ca^{2+}, que también expulsa Ca^{2+} desde el citosol; e) por su parte, las organelas celulares, como los retículos endoplásmico y sarcoplásmico y el núcleo, poseen en su membrana canales de Ca^{2+} permeabilizados por inositol trifosfato (InsP3), mediante los que es vertido al citosol, y ATPasas que lo devuelven a la organela; y, en cuanto a la mitocondria, en su membrana dispone de un intercambiador Na^+/Ca^{2+} capaz de devolver al citosol el Ca^{2+} que entra en ella por medio de un transportador unidireccional; y, f) en conjunto, estas organelas o depósitos intracelulares de Ca^{2+} hacen que todo el citoplasma intervenga en la liberación y captación de Ca^{2+}, permitiendo una estrecha coordinación entre las variaciones en la $[Ca^{2+}]c$ y los fenómenos fisiológicos regulados por él (Fig.76.1).

La llegada de un pulso de Ca^{2+} al citosol constituye una señal específica para un conjunto de proteínas intracelulares, generalmente próximas a membranas, conocidas como *ligadoras de calcio*. Éstas constituyen toda una familia de proteínas con similitud estructural que, al combinarse de forma específica y reversible con Ca^{2+}, por un lado lo tamponan y, por otro, descodifican la información que transporta, transmitiéndola a las dianas y modulando la acción de otras proteínas o enzimas.

La calmodulina (CaM) constituye un ejemplo característico de esas proteínas intracelulares ligadoras de calcio, en cuya estructura se halla repetida de dos a doce veces la sucesión "*hélice-asa-hélice*". Presente en todas las células eucariotas y carente de actividad enzimática intrínseca, la CaM posee cuatro puntos de unión para iones Ca^{2+}. Cuando un pulso de éste accede al citosol, dos iones Ca^{2+} se combinan con la molécula de CaM, que sufre un primer cambio conformacional (exposición de regiones hidrófobas y aumento del contenido en hélice alfa). A continuación, la CaM/2 Ca^{2+} se combina con una proteína efectora aún inactiva (como, por ejemplo, la adenilato-ciclasa o la fosfodiesterasa del AMPc), y esa combinación conduce a un segundo cambio conformacional en la molécula de CaM. Ello permite su combinación con otros dos iones Ca^{2+}, lo que provoca un cambio conformacional en la proteína efectora, que pasa de la forma inactiva a activa y su consiguiente acción fisiológica.

La familia de proteínas intracelulares ligadoras de calcio es muy amplia (hoy se conocen más de trescientas, algunas de cuales se recogen en la Tabla 76.4) y probablemente aún no está completa; así, en las células eucariotas se hallan, además de CaM, otras muchas proteínas ligadoras de calcio específicas del tipo celular y relacionadas con sus funciones fisiológicas específicas. El conocimiento de esas funciones ha permitido vislumbrar en los últimos años la trascendencia fisiopatológica de sus alteraciones primarias o provocadas farmacológicamente.

CONTROL DEL METABOLISMO DEL CALCIO

De los 1000 a 1200 gramos de calcio presentes en el organismo humano adulto, alrededor del 99% se encuentra en los huesos. De tal cantidad, unos 500 mg salen diariamente hacia los líquidos extracelulares y una cantidad similar se incorpora al hueso desde ellos. También cada día, de los aproximadamente 1000 mg de calcio contenidos en una dieta equilibrada, se absorben por el intestino

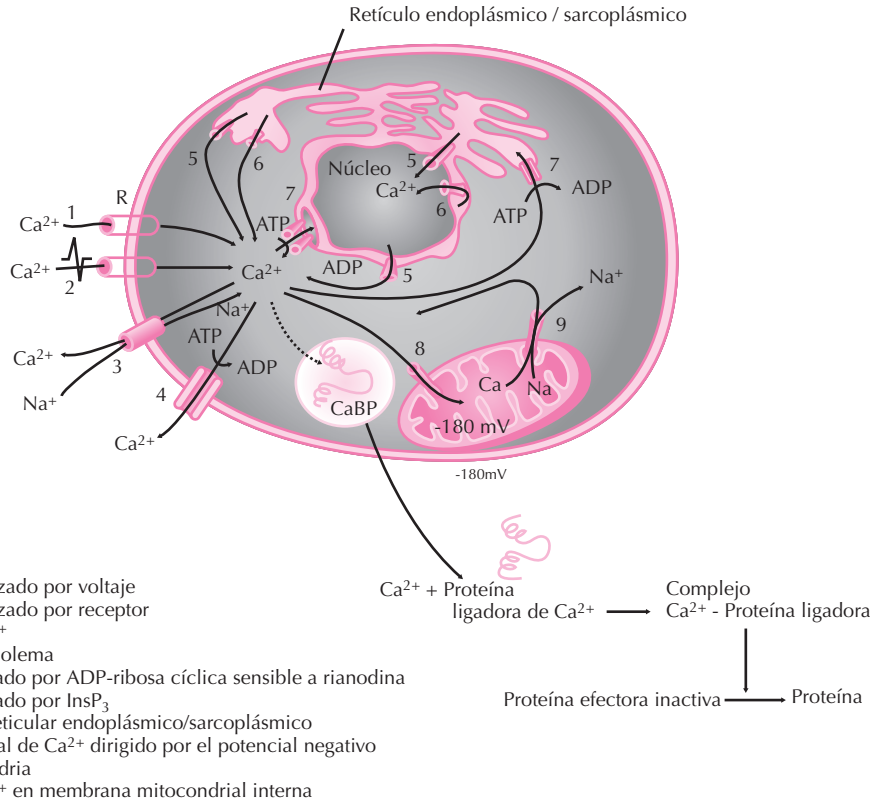


Figura 76.1. Homeostasis celular del calcio.

algo menos de la mitad; y unos 200 mg son vertidos cada día a la luz intestinal con las secreciones digestivas. Asimismo, por la orina se pierden diariamente de 150 a 250 mg diarios de calcio (Fig. 76.2).

En esos tres puntos, hueso, riñón e intestino, deberán actuar los mecanismos reguladores del metabolismo del calcio.

Los aproximadamente 10 g de calcio que en nuestro organismo se encuentran fuera del tejido óseo, se reparten entre el espacio intracelular (9.1 g) y los líquidos extracelulares (0.9 g). De estos 900 mg, unos 500 mg se hallan en el suero sanguíneo, a una concentración de 8 a 10.5 mg/dL. De esa cantidad, alrededor de la mitad (4 - 5 mg/dL = 1.09 – 1.32 mmol/L) se encuentra en forma iónica, Ca^{2+}, difusible a través de las membranas para actuar como mensajero intracelular. Del 50% restante, el 40% circula combinado con proteínas (35% con albúmina, 4% con globulinas y 1% con otras proteínas plasmáticas), y el 10% lo hace ligado a lactato, citrato, bicarbonato, fosfato y otros aniones no proteicos. Debemos recordar que la combinación del Ca^{2+} con las proteínas en general y con la albúmina en particular está determinada por fuerzas electrostáticas y, por lo

Tabla 76.4. Proteínas intracelulares ligadoras de calcio

Proteína	Células en que se halla	Acciones biológicas
Calmodulina	Todas las eucarióticas	Regulación de enzimas
Troponina C	M. esquelético y cardíaco	Regulación de la contracción muscular
Calsecuestrina	C. musculares estriadas y lisas	Almacenamiento y liberación de Ca en retículo sarcoplásmico
Calreticulina	C. musculares lisas y estriadas; hepatocitos	Almacenamiento y liberación de Ca en retículo endoplásmico
Cadherinas	C. epiteliales, c. mesenquimales, osteoblastos	Adhesión celular, desarrollo embrionario
Parvalbúmina	C. musculares estriadas	Relajación muscular
Calprotectina	C. epiteliales, c. mielomonocíticas, queratinocitos	Regulación de la inflamación/inmunomodulación
Calelectrina	Leucocitos, hepatocitos	Fusión de vesículas con m.plasmática
Sinexina	Gránulos cromafines de médula adrenal	Fusión de gránulos con la m.plasmática en la exocitosis

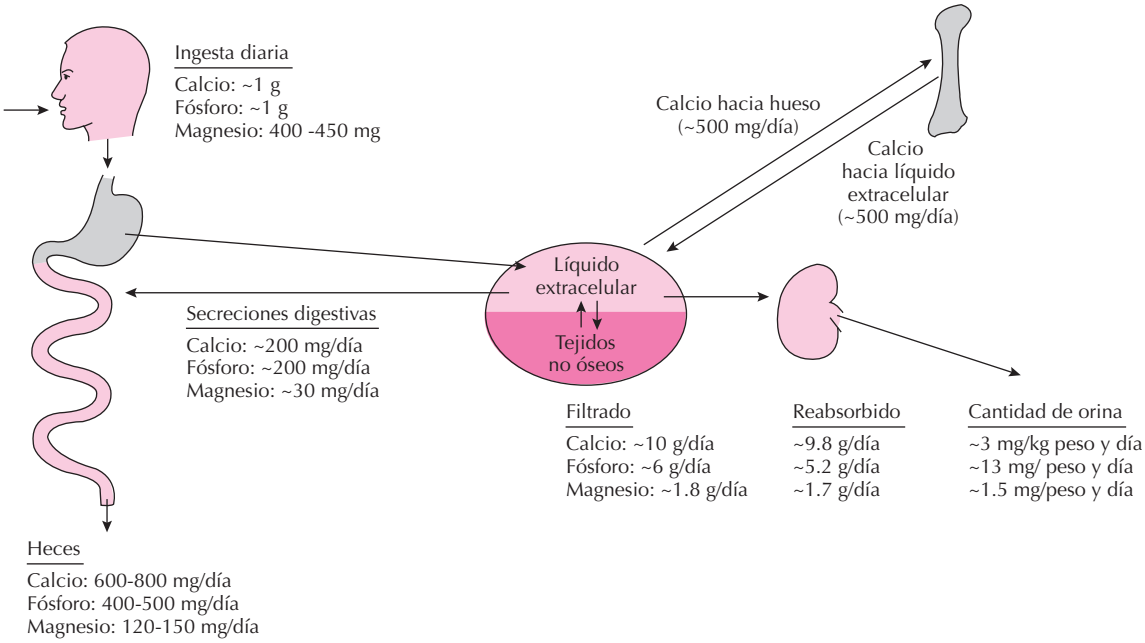


Figura 76.2. Absorción y excreción de calcio, fósforo y magnesio.

tanto, influida por el pH sanguíneo. Al pH fisiológico de 7.4, la molécula de albúmina posee 18 cargas negativas en su superficie, y cada gramo de ella transporta 0.8 mg de calcio. Cuando el pH sea inferior a 7.4, la molécula de albúmina estará más *protonada* y será menor su capacidad de unión con el Ca^{2+}, por lo que será mayor la proporción de Ca^{2+} libre; y lo contrario ocurrirá cuando el pH sea superior a 7.4.

El mantenimiento de las concentraciones plasmáticas de calcio total y, en especial, de su forma iónica, se debe esencialmente a dos hormonas: una, la parathormona (PTH), de acción rápida, y otra, el calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D), de acción a más largo plazo. Sin embargo, y a pesar de la importancia de sus acciones fisiológicas, la carencia de ambas hormonas no disminuye la calcemia total por debajo de 4 mg/dL (1 mmol/L). Es decir, existe una concentración de calcio sérico que se conserva a expensas del flujo bidireccional existente entre el hueso y el líquido extracelular, y que no depende de tales hormonas. No obstante, ambas son necesarias para mantener la calcemia entre 8 y 10.5 mg/dL, gracias a sus efectos en intestino, riñón y hueso.

Absorción intestinal de calcio

En nuestro medio, la dieta ideal debe contener alrededor de 1000 mg diarios de calcio, aportados fundamentalmente por los productos lácteos. De tal cantidad se absorben unos 400 mg; pero, como con las secreciones digestivas se vierten diariamente unos 200 mg a la luz intestinal, la absorción neta son unos 200 mg al día. Ese proceso ocurre en un 90% en el intestino delgado (60% en íleon, 20% en yeyuno y 10% en duodeno), aproximadamente un 8% en colon y un 2% en estómago.

La absorción intestinal de calcio se produce por dos vías: una transcelular (absorción a través del borde luminal de las vellosidades intestinales y salida por la membrana basolateral), y otra paracelular (paso entre los enterocitos).

La entrada de calcio a través del plasmolema del enterocito está favorecida por el gradiente de concentración (10^{-3} M en la luz intestinal, frente a 10^{-7} en el citosol) y un gradiente eléctrico de 50 – 70 mV (carga negativa en la cara interna de la membrana plasmática). Una vez en el citosol, el Ca^{2+} es transportado hacia la cara basolateral del enterocito por las *calbindinas 9 kD y 28 kD* (proteínas ligadoras de Ca^{2+} cuya síntesis está regulada por la vitamina D), para ser expulsado bien por una ATPasa específica localizada en el plasmolema basolateral, bien mediante un intercambiador Ca^{2+}/Na^{+}.

Por último, el Ca^{2+} también es absorbido desde la luz intestinal a través del espacio paracelular, en un proceso dirigido por sus gradientes eléctrico y de concentración (Fig. 76.3).

La absorción neta de calcio depende de la cantidad presente en la dieta, de la vitamina D y de la respuesta del intestino a esta vitamina. Así, el balance de tal absorción podrá llegar a ser negativo si la cantidad de calcio alimentario no alcanza los 500 mg/día, si existe déficit de vitamina D o en enfermedades intestinales con alteraciones en la absorción.

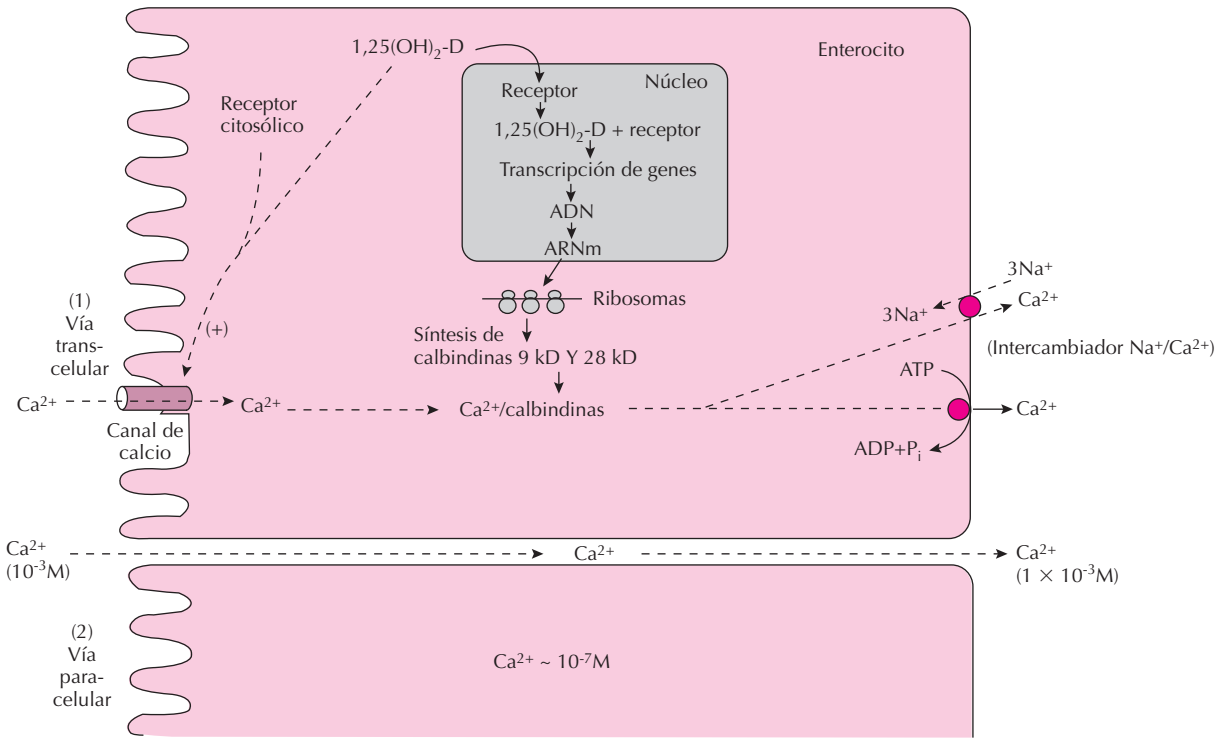


Figura 76.3. Representación esquemática de la absorción intestinal de calcio. Papel del calcitriol.

Manejo renal de calcio

De los 10 g de calcio que, aproximadamente, se filtran a diario por los glomérulos, un 98 – 99% es reabsorbido por los túbulos renales, de forma que por la orina se pierden entre 150 y 250 mg cada día (Fig. 76.2). El calcio que atraviesa los glomérulos es el difusible: Ca^{2+}, o libre, y el Ca^{2+} ligado a aniones no proteicos.

En el túbulo proximal se reabsorben las dos terceras partes del calcio filtrado, merced a un sistema de transporte activo ligado a la reabsorción de Na^+. Este sistema depende de la concentración de Ca^{2+} en la luz del túbulo y es independiente de cualquier hormona.

En la rama ascendente del asa de Henle se reabsorbe alrededor del 25% del calcio filtrado, y en el túbulo contorneado distal, el 8 – 10% restante. Precisamente, es en el túbulo distal donde se produce la regulación *fina* de tal reabsorción, ya que cada día se reabsorben ahí unos 1000 mg de calcio por acción de la parathormona.

Flujo de calcio entre hueso y líquido extracelular

En condiciones fisiológicas cada día se intercambian unos 500 mg de calcio entre el hueso y el líquido extracelular. El calcio es movilizado desde el hueso: a) por la reabsorción del tejido óseo que continuamente llevan a cabo los osteoclastos, y b) mediante el fluido óseo que baña la red de canalículos existente entre las lagunas ocupadas por los osteocitos y que, a través de la barrera que constituyen las *células de revestimiento* u *osteocitos limitantes*, se halla en comunicación con el líquido extracelular. Esta vía de intercambio entre el mineral óseo y el líquido extracelular es el determinante mayor de la concentración de calcio en el líquido extracelular.

HORMONAS CALCIOTRÓPICAS: PARATHORMONA, PÉPTIDO RELACIONADO CON LA PARATHORMONA, METABOLITOS DE LA VITAMINA D, CALCITONINA, PÉPTIDOS RELACIONADOS GENÉTICAMENTE CON LA CALCITONINA

El metabolismo del calcio y del fósforo está controlado por la parathormona (PTH) y los metabolitos de la vitamina D, cuya acción coordinada mantiene unas concentraciones circulantes adecuadas para la fisiología celular y de todo el organismo en general. El papel de la calcitonina en dicho control está en revisión. A su vez, el *péptido* o *proteína relacionada con la PTH* y los *péptidos relacionados genéticamente con la calcitonina* poseen una acción autocrina o paracrina en determinados tejidos y en condiciones fisiológicas apenas influirían en los metabo-

lismos del calcio y del fósforo. En cuanto a otras hormonas o factores, como los glucocorticoides, hormona de crecimiento, hormonas tiroideas, prostaglandinas, factores de crecimiento y citoquinas, aunque pueden afectar a la homeostasis del hueso, calcio y fósforo, su papel fisiológico esencial no sería el control de las concentraciones de calcio y fósforo en sangre, ni éstas regularían la producción de tales hormonas o factores. Sus acciones sobre el hueso se describen en el capítulo correspondiente.

Glándulas paratiroides. Parathormona (PTH)

La PTH es un polipéptido de 84 aminoácidos producido por las células principales de las glándulas paratiroides, que actúa como un regulador rápido de la homeostasis del calcio. Dichas glándulas, habitualmente cuatro y denominadas así por hallarse en la cara dorsal del tiroides, tienen forma ovalada, 6 – 7 mm de longitud, 5 mm de ancho y unos 2 mm de espesor; cada una pesa de 20 a 50 mg y la totalidad de las cuatro rara vez alcanza los 150 mg en individuos normales. Son glándulas muy vascularizadas, recibiendo ramas de dos arterias a cada lado: la arteria tiroidea superior, rama de la carótida externa, y la arteria tiroidea inferior, procedente de la subclavia. Vierten su secreción hormonal en las finas venas paratiroideas, que desembocan en las venas tiroideas. El desarrollo de estas glándulas está regulado específicamente por el factor de transcripción Gcm2.

El gen de la PTH se halla en el brazo corto del cromosoma 11, y la clonación de su ADN complementario ha permitido conocer su secuencia de aminoácidos (Tabla 76.5).

La PTH es sintetizada en el retículo endoplásmico de las células principales paratiroideas. Tras un primer paso de procesado intranuclear, el ARNm de PTH pasa al citoplasma para que la secuencia codificadora sea traducida en los ribosomas en la molécula precursora o *pre-pro-PTH* (115 aminoácidos). La cadena peptídica naciente es conducida entonces a lo largo del retículo endoplásmico por una partícula que reconoce la *secuencia guía* y la lleva hasta una *proteína de amarre* localizada en la cara externa del retículo endoplásmico. En ese trayecto se produce la escisión de un fragmento de 25 aminoácidos en su extremo aminoterminal, originándose la *pro-PTH* (90 aminoácidos); y, coincidiendo con su entrada en el aparato de Golgi, una peptidasa específica causa la deleción de otros seis aminoácidos en el extremo aminoterminal para originar la PTH (Fig. 76.4). Ésta es almacenada en gránulos de secreción con cromogranina A, un péptido crucial para la formación de tales gránulos, con acción autocrina o paracrina en la secreción de PTH y con la que es segregado simultáneamente.

La actividad biológica de la PTH se localiza en los 34 aminoácidos de su extremo aminoterminal, siendo la región de los aminoácidos 28 – 34 el punto de combinación con su receptor en las células diana. Los receptores de PTH en hueso y riñón son proteínas de 591 y 585 aminoácidos, respectivamente, que están ligadas a una proteína G; comparten un 78% de sus secuencias y adoptan una disposición en forma de un asa larga en la cara externa de la membrana plasmática, siete regiones transmembrana y un asa en la cara interna. Al combinarse con PTH, esta proteína receptora sufre un cambio conformacional que la hace disociarse de la proteína G, permitiendo que ésta active la adenilato-ciclasa y la consiguiente síntesis de AMPc.

Regulación de la secreción de PTH: *sensor - receptor* de Ca^{2+}

El principal regulador de la secreción de PTH es la concentración de Ca^{2+} en el líquido extracelular. El descenso de la calcemia, y en especial su fracción iónica, estimula la secreción de PTH, y viceversa. En el plasmolema de las células paratiroideas (y de otras células no paratiroideas) se halla una proteína que se comporta como un sensor o receptor sensible a las concentraciones de Ca^{2+} en el líquido extracelular y que regula la secreción de PTH minuto a minuto. Esta proteína pertenece a la superfamilia de los *receptores acoplados a proteína G*, y estructuralmente se compone de un cabo de unos 600 aminoácidos en la cara externa del plasmolema (porción involucrada en la unión con Ca^{2+}), una región hidrófoba transmembrana de 250 aminoácidos dispuestos en siete repliegues, y un cabo citosólico de 220 aminoácidos (Fig. 76.5). El aumento en la concentración de Ca^{2+} en el líquido extracelular facilita, a través de una proteína G, la activación de la fosfolipasa

Tabla 76.5. Secuencia de aminoácidos de la PTH humana y sus precursores

1 ⟵ pre-pro PTH 10 20
H_2N-Met-Ile-Pro-Ala-Lys-Asp-Met-Ala-Lys-Val-Met-Ile-Val-Met-Ile-Val-Met-Leu-Ala-Ile-Cys-Phe-Leu-Thr-Lys-Ser-Asp-
25 ⟵ pro-PTH 1 ⟵ PTH 5 10 15 20
Gly- ⋰ Lys-Ser-Val-Lys-Lys-Arg- ⋰ Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-
25 30 35 40 45
Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-Val-Ala-Leu-Gly-Ala-Pro-Leu-Ala-Pro-Arg-Asp-Ala-Gly-Ser-Gln
50 55 60 65 70 75
Arg-Pro-Arg-Lys-Lys-Glu-Asp-Asn-Val-Leu-Val-Leu-Glu-Ser-His-Glu-Lys-Ser-Leu-Gly-Glu-Ala-Asp-Lys-Ala-Asp-Val-Asn-Val-
80 84
-Leu-Thr-Lys-Ala-Lys-Ser-Gln-COOH

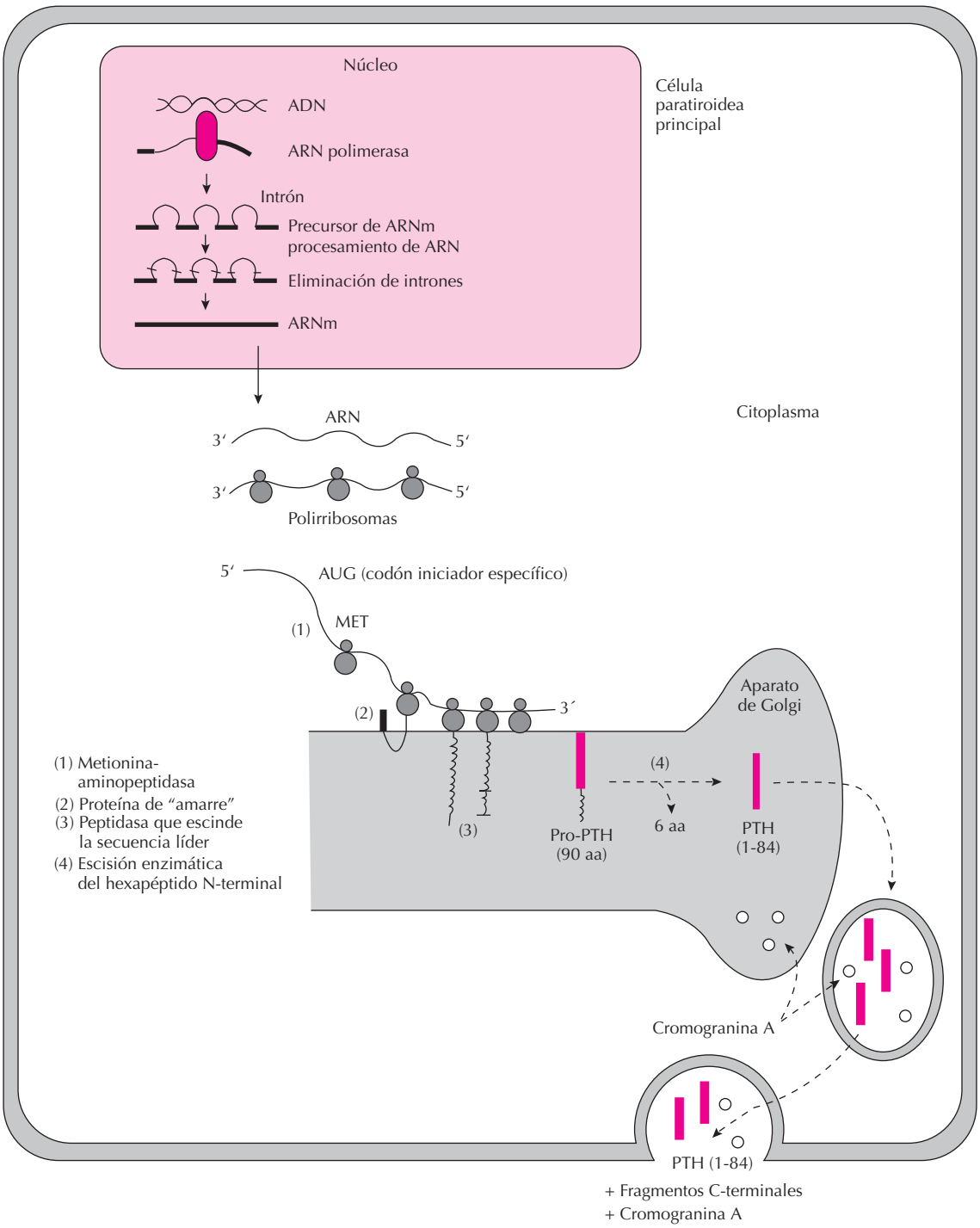


Figura 76.4. Biosíntesis de PTH.

C con la consiguiente formación de inositol trifosfato y la liberación de Ca^{2+} desde organelas intracelulares en la célula paratiroidea. Ello, junto con la activación de la proteína quinasa C, actúa como un regulador final de la secreción de PTH.

Además del Ca^{2+}, el Mg^{2+} es otro catión involucrado en la secreción de PTH. Así, el Mg^{2+} interviene en la liberación de esta hormona desde sus gránulos de secreción hacia el líquido extracelular, de forma que bajas concentraciones del mismo en sangre disminuyen la secreción de PTH. Asimismo, las tasas altas de Mg^{2+} producen un efecto similar, probablemente porque el sensor-receptor de Ca^{2+} en la célula paratiroidea no sea específico de él y también sea sensible a las concentraciones de Mg^{2+} en sangre.

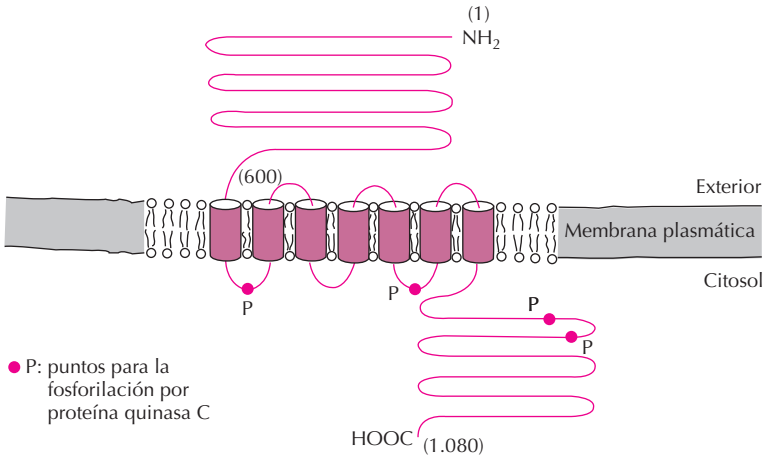


Figura 76.5. Representación de la estructura del receptor-sensor de Ca^{2+}.

Finalmente, otro factor que influye en la síntesis de PTH es la 1,25-dihidroxivitamina D, o *calcitriol*, metabolito para el que se han identificado receptores en las células paratiroideas, y cuyas tasas elevadas en sangre inhiben la transcripción del gen de PTH.

Acciones fisiológicas de la PTH

La acción fisiológica fundamental de la PTH es controlar la homeostasis del calcio. Por medio de su acción directa sobre hueso y riñón, e indirecta en el intestino, la PTH evita la hipocalcemia y regula continuamente las concentraciones de Ca^{2+} en el líquido extracelular.

a) PTH y hueso. La PTH posee acciones aparentemente opuestas en el hueso. Así, por un lado, tanto *in vitro* como *in vivo,* cuando se aportan pulsos o dosis intermitentes de PTH, tiene un efecto anabolizante o favorecedor de la formación de hueso nuevo; y, por otro, la aplicación mantenida de PTH posee una acción estimuladora de la reabsorción ósea al favorecer la diferenciación de las células precursoras hacia osteoclastos y la acción de éstos. Esta acción es la que predomina en condiciones fisiológicas. Tras combinarse con receptores en los osteoblastos, la PTH induce en ellos la síntesis del *ligando del receptor-activador del factor de transcripción nuclear k*B (L-RANK), proteína que es la mediadora de la activación de los osteoclastos y su acción fisiológica. Este efecto precisa concentraciones adecuadas de 1,25-dihidroxivitamina D y es potenciado por el *factor epidérmico de crecimiento* (EGF) y la interleuquina 1.

b) PTH y riñón. La PTH favorece la reabsorción de calcio en el túbulo distal mediante el sistema de la adenilato ciclasa-AMPc. Además, inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal: mediante el mismo sistema, causa la translocación de una proteína específica en la cara luminal de la membrana de la célula tubular, inhibiendo el sistema de cotransporte $H_2PO_4^-/Na^+$. Como, simultáneamente, la PTH inhibe también la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, la alcalinización de su contenido modifica distalmente la relación $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ al aumentar la proporción de HPO_4^{2-}; y, como éste se transporta a través de la pared tubular con más dificultad que el $H_2PO_4^-$, disminuye la reabsorción de fosfato en el túbulo distal (Fig. 76.7).

Por otra parte, la PTH estimula en las mitocondrias de las células tubuloproximales la actividad de la 1-α-hidroxilasa de la 25-hidroxivitamina D, enzima que cataliza la formación de 1,25-dihidroxivitamina D, el metabolito derivado de la vitamina D más activo biológicamente.

Finalmente, la PTH estimula la reabsorción de Mg^{2+} en la rama ascendente del asa de Henle, aunque este efecto debe tener escasa trascendencia fisiológica.

c) PTH e intestino. La PTH no actúa de forma directa en el intestino. Sin embargo, al estimular la síntesis renal de 1,25-dihidroxivitamina D, favorecería indirectamente la absorción intestinal de calcio y fosfato.

PROTEÍNA RELACIONADA CON LA PTH (PTHrP)

En el brazo corto del cromosoma 12, en una posición homóloga del gen de la PTH en el cromosoma 11, se localiza un gen que, dependiendo de la célula en que se exprese, codifica la síntesis de tres péptidos de 139, 141 y 173 aminoácidos respectivamente, denominados en conjunto PTHrP. Sus secuencias son semejantes, y de sus trece aminoácidos del extremo N-terminal, ocho son idénticos a los de la PTH. Su biosíntesis sigue pasos paralelos a los de ésta, con la que también comparte receptores en hueso y riñón. Aunque en condiciones fisiológicas es indetectable en sangre, la PTHrP es sintetizada en sistema nervioso, mama, pulmón, placenta, útero, células musculares vasculares, hueso, etcétera. Se

considera que esta proteína cumple una misión autocrina o paracrina involucrada en el crecimiento y desarrollo tisular, tanto durante la embriogénesis como durante el estadio adulto. Así, por un lado, las paratiroides fetales de los mamíferos producen una cantidad de PTHrP muy superior a la de PTH, proporción que se invierte después del parto; y, por otro, la PTHrP no sólo es crucial para el desarrollo mamario, sino que la mama produce durante la lactancia notables cantidades de esta proteína, que vierte tanto a la leche como a la sangre materna. Igualmente, posee un efecto relajante sobre la musculatura lisa de vasos (de ahí su acción vasodilatadora) y útero, cuya dilatación favorece durante la gestación. Por último, al compartir con PTH receptores en hueso y riñón, sus acciones son semejantes en estos tejidos.

CALCIFEROLES Y DERIVADOS METABÓLICOS DE LA VITAMINA D

Las vitaminas D_2 y D_3, o *calciferoles*, estructuralmente son esteroles y su principal acción fisiológica es mantener unas concentraciones de calcio y fosfato adecuadas para la mineralización ósea y la función neuromuscular.

La vitamina D_2, o *ergocalciferol*, resulta de la irradiación del ergosterol, un esterol vegetal, con luz ultravioleta. Escasea en los alimentos y a todos los efectos se comporta como la vitamina D_3. La vitamina D_3, o *colecalciferol*, deriva del colesterol, un esterol animal, y tampoco abunda en los alimentos en estado natural, ya que sólo los aceites de hígado de pescado, la yema del huevo y el hígado contienen cantidades significativas. La razón por la que se encuentra en proporciones notables en el hígado de peces obedece a que éstos se alimentan de plancton, cuyos colesterol y 7-dehidrocolesterol estructural son transformados en vitamina D_3 en la superficie del agua por los fotones de la luz ultravioleta de los rayos del sol.

La metabolización, transporte, almacenamiento y actividad de las vitaminas D_2 y D_3 son semejantes. Su dosificación se hace en unidades internacionales (U.I.), equivaliendo un miligramo de calciferol a 40.000 U.I. (1 μg = 40 U.I.). En condiciones fisiológicas las necesidades medias de esta vitamina son 400 U.I. diarias, cantidad que aumenta en los períodos de embarazo, lactancia, crecimiento y vejez.

Derivados metabólicos de la vitamina D

La vitamina D_3 deriva del 7-dehidrocolesterol, o *provitamina D_3*, precursor repartido por igual en el citoplasma de las células de la epidermis y la dermis. Con la exposición a la luz solar, los fotones de la luz ultravioleta (longitud de onda comprendida entre 290 y 315 nm) producen la escisión del anillo B del 7-dehidrocolesterol, para originar la *previtamina D_3*, una forma intermedia e inestable (Fig. 76.6). Esta previtamina se transforma casi inmediatamente en vitamina D_3 (*colecalciferol*) que, bien pasa a los capilares de la dermis y con ellos a la circulación, bien capta un fotón más para isomerizarse a las formas inactivas *lumisterol* y *taquisterol*. Aunque la melanina actúa como un filtro solar natural, compitiendo con el 7-dehidrocolesterol por los fotones de la luz ultravioleta, es la isomerización a esas formas inactivas la vía por la que en individuos de raza blanca se evita una síntesis excesiva de vitamina D_3 en la piel tras exposiciones prolongadas al Sol.

El colecalciferol sintetizado en la piel constituye nuestra fuente primordial de vitamina D.

En cuanto a la vitamina D contenida en los alimentos, es absorbida en las porciones proximales del intestino delgado, incorporada por su carácter liposoluble a los quilomicrones y transportada por el sistema linfático para ser almacenada en el tejido adiposo, hígado y músculo.

Tanto la vitamina D_3 originada en la piel como las D_2 y D_3 procedentes de esos depósitos, al pasar a la circulación son transportadas por una *proteína ligadora de vitamina D*, o *transcalciferina*. Ésta es una de las globulinas α, sintetizada en el hígado y con una afinidad especialmente alta por el derivado 25-hidroxilado de la vitamina D. Transportada con tal proteína, la vitamina D es hidroxilada en su carbono 25 por la 25-hidroxilasa localizada en los microsomas y mitocondrias de los hepatocitos, originándose así la 25-hidroxivitamina D (25-OH-D), metabolito ya activo. De todos los derivados de la vitamina D, la 25-OH-D, o *calcidiol*, es la de mayor concentración en sangre (Tabla 76.6), y su cuantificación en plasma constituye el mejor método para conocer las disponibilidades del organismo en esta vitamina.

A continuación, la 25-OH-D, también transportada por transcalciferina, es hidroxilada en riñón por la 1-α-hidroxilasa, enzima presente en las mitocondrias de las células del túbulo contorneado proximal. Así se origina la 1,25-$(OH)_2$-D, o *calcitriol*, metabolito de 500 a 1000 veces más activo biológicamente que su precursor (Fig. 76.6).

Además de esa hidroxilación en C-1, la 25-OH-D también puede hidroxilarse en el riñón en su C-24, para originar 24,25-$(OH)_2$-D, de controvertido papel fisiológico.

Por otra parte, aunque el riñón es clave en la síntesis de esos metabolitos, se ha demostrado actividad de 1-α-hidroxilasa de 25-OH-D en otros muchos tejidos, como placenta, hueso, intestino, macrófagos activados, queratinocitos, etc., donde el calcitriol probablemente cumpla una función autocrina o paracrina.

Tabla 76.6. Concentración plasmática y hemivida de la vitamina D y algunos de sus metabolitos

	Tasa normales	Hemivida
Vitamina D (D_2 + D_3)	0.15-1.8 ng/mL	30 días
25-OH-D	10-40 ng/mL	15 días
24,25 $(OH)_2$-D	1-5 ng/mL	6 horas
1,25 $(OH)_2$-D	20-50 pg/mL	15 horas

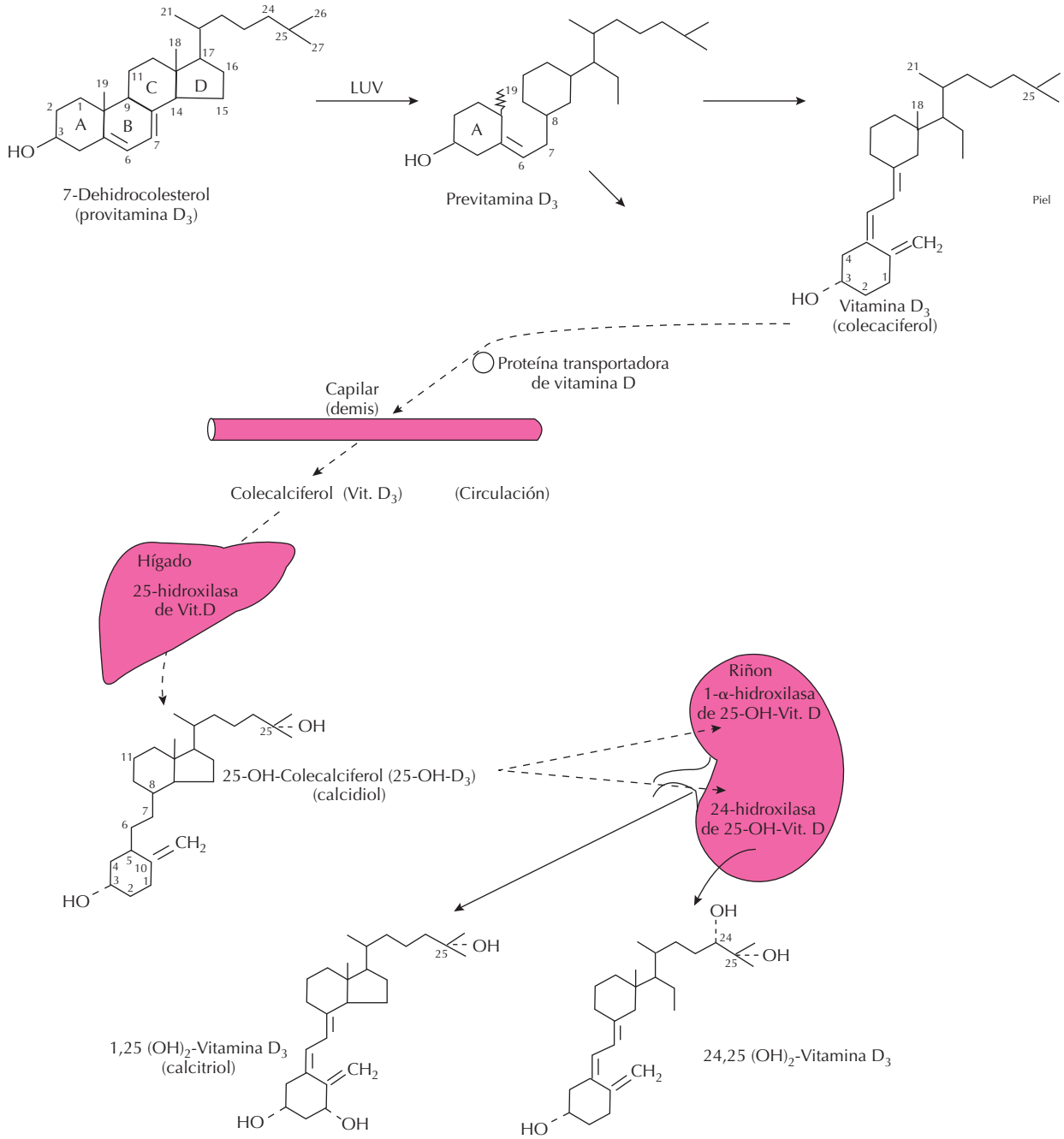


Figura 76.6. Biosíntesis de la vitamina D_3 y sus derivados.

Acciones fisiológicas de la vitamina D

La vitamina D es una hormona esteroidea involucrada en el metabolismo mineral merced a sus acciones en intestino, hueso y riñón. Junto con ello, al haberse demostrado actividad de 1-α-hidroxilasa y receptores para 1,25-$(OH)_2$-D en otros muchos tejidos, se considera que esta hormona constituye en sí misma todo un sistema endocrino cuya trascendencia fisiológica sólo conocemos parcialmente (Tabla 76.7).

El receptor de 25-OH-D y 1,25-$(OH)_2$-D forma parte de la familia de *receptores reguladores de la transcripción de genes*, presentes en el citosol y en el núcleo de las células diana. Al combinarse con su receptor, esos metabolitos regulan la transcripción de genes que codifican la síntesis de PTH, calbindinas, 1-α-hidroxilasa de la 25-OH-D, y de proteínas específicas producidas por las células óseas. Asimismo, poseen acciones no genómicas mediadas por receptores, como por ejemplo la activación de canales de calcio en la membrana del enterocito.

Tabla 76.7. Tejidos con receptores para calcitriol

— Paratiroides.
— Osteoblastos.
— Preosteoclastos.
— Cartílago.
— Médula ósea.
— Placenta.
— Tejido adiposo.
— Músculo liso vascular.
— Músculo cardíaco.
— Tiroides.
— Retina.
— Útero.
— Testículo.
— Células tumorales (de mama, colon, páncreas, osteosarcoma, células leucémicas, etc.).

a) Vitamina D e intestino. Tanto la 25-OH-D como la 1,25-$(OH)_2$-D favorecen la absorción intestinal de calcio. Este efecto se produce por tres vías: facilitando el paso de Ca^{2+} a través de la membrana de las microvellosidades intestinales; mediante la síntesis en los enterocitos de proteínas citosólicas ligadoras de Ca^{2+}, o calbindinas 9 kD y 28 kD, que lo transportan hacia la membrana basolateral de esas células; y estimulando el transporte de Ca^{2+} a través de esa membrana basolateral y su paso a los capilares (Fig. 76.3). En cuanto a la acción de esos metabolitos de la vitamina D sobre la absorción intestinal de fosfato, no pasa de tener una relevancia discreta, ya que tal absorción es fundamentalmente pasiva. No obstante, parecen facilitar el transporte de fosfato ligado a Na^+ en las células del epitelio intestinal.

b) Vitamina y hueso. La vitamina D posee en primer lugar una acción indirecta sobre el hueso, al facilitar mediante la absorción intestinal de calcio y, en menor medida, de fosfato, los materiales esenciales para la mineralización de su matriz orgánica. Así, en las situaciones de déficit de vitamina D, esa matriz se mineraliza escasa y defectuosamente, originando los huesos endebles y deformados que caracterizan el raquitismo. Sin embargo, la acción de la vitamina D en el hueso también es directa y algo más compleja. Así, en los osteoblastos, células clave en la formación de hueso y, como veremos, también en su reabsorción, existen receptores para 1,25-$(OH)_2$-D, a través de los que estimula la síntesis de proteínas no colágenas e inhibe la de colágeno. Simultáneamente, ese metabolito de la vitamina D estimula la diferenciación de células hematopoyéticas precursoras hacia monocitos y la de fagocitos mononucleares hacia osteoclastos, vía por la que favorece la reabsorción ósea.

c) Vitamina D y riñón. En un sistema de autorregulación, la 1,25-$(OH)_2$-D inhibe en el riñón la actividad de la 1-α-hidroxilasa de la 25-OH-D y, por lo tanto, su propia biosíntesis. Por lo demás, no se ha podido demostrar que ese metabolito influya directamente en la reabsorción tubular de calcio o de fosfato.

d) Vitamina D y paratiroides. Las células paratiroideas poseen receptores para 1,25-$(OH)_2$-D, de forma que concentraciones elevadas de este metabolito regulan *a la baja* la transcripción del ARNm de la PTH, inhibiendo su síntesis. Actúa así como un sistema de retrocontrol negativo, minorativo de la secreción de PTH ante un exceso de calcitriol, y protector, al menos parcialmente, frente a la hipercalcemia (Fig.76.7).

e) Otras acciones fisiológicas de la vitamina D. Además de esos efectos sobre el metabolismo mineral, existen receptores para calcitriol en más de treinta tejidos diferentes; tejidos en los que debe desempeñar una función autocrina o paracrina (Tabla 76.7). Así, se ha observado que favorece *in vitro* la diferenciación de células hematopoyéticas, inhibe el crecimiento de algunos tipos de células tumorales y estimula *in vivo* la correcta maduración de los queratinocitos. La trascendencia fisiológica de estas acciones está comenzando a ser desvelada.

Regulación de la biosíntesis de 1,25-$(OH)_2$-D

En función de las necesidades de calcio, el paso de 25-OH-D a 1,25-$(OH)_2$-D está controlado estrechamente por las concentraciones de este metabolito y de PTH. De tal forma, la actividad de la 1-α-hidroxilasa de la 25-OH-D es inhibida por tasas altas de calcitriol y estimulada por la PTH. Por otra parte, los aportes alimentarios de fosfato también influyen en la síntesis de calcitriol, ya que si son prolongadamente bajos, la consiguiente disminución de la fosfatemia se sigue a los pocos días de un incremento en la síntesis de calcitriol y viceversa.

CALCITONINA

La calcitonina (CT) es un péptido de 32 aminoácidos producido por las glándulas ultimobranquiales de peces, anfibios, reptiles y aves. Dichas glándulas desaparecen como elementos anatómicamente diferenciados en el paso filogenético de aves a mamíferos; no obstante, sus células han quedado incorporadas al tiroides en forma de *células parafoliculares*. En el tiroides humano, estas células representan alrededor de un milésimo de la masa tiroidea total, y han servido como prototipo del *sistema APUD* (células que captan aminas, o precursores de aminas, y descarboxilasas). Sin embargo, y aunque las células parafoliculares constituyen su fuente primordial, la CT también es producida por otras células neuroendocrinas.

Biosíntesis de CT

La biosíntesis de CT constituye toda una curiosidad biológica, ya que el gen CT/CGRP, localizado en el cromosoma 11, codifica la síntesis de tres péptidos diferentes: CT, *catacalcina* (KC) y el denominado *péptido relacionado genéticamente con la CT (CGRP)*. Además, en dicho cromosoma se halla otro gen que codifica la síntesis de la

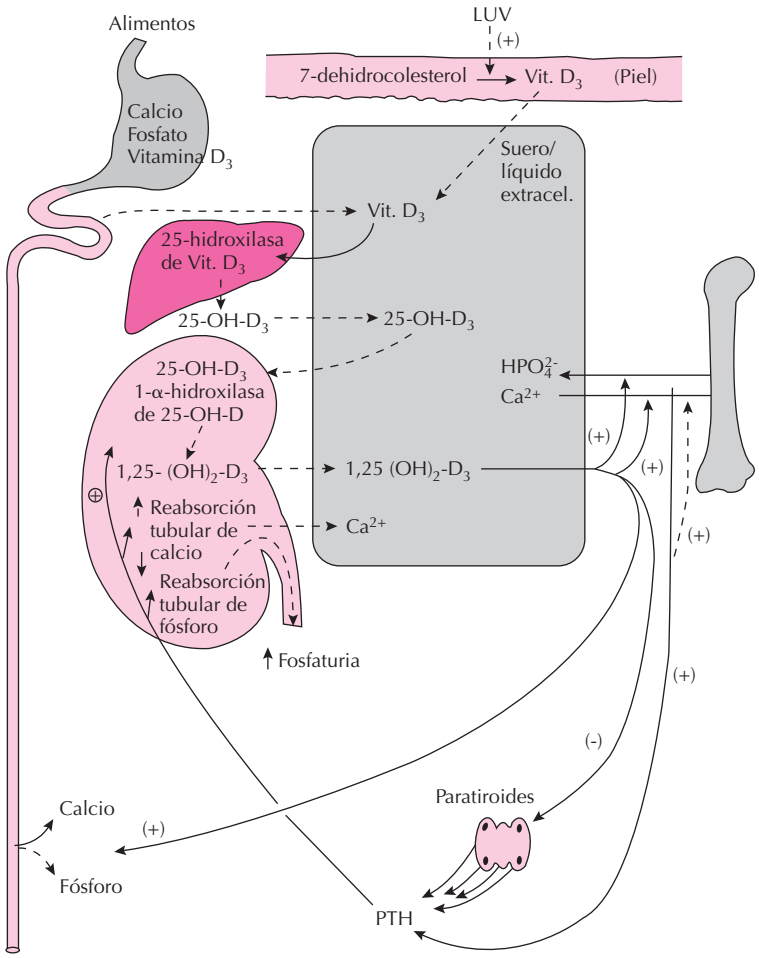


Figura 76.7. Biosíntesis y acciones fisiológicas del calcitriol en interrelación con PTH.

adrenomedulina, un péptido de 52 aminoácidos cuya secuencia guarda relación con CT y CGRP. Asimismo, en el brazo corto del cromosoma 12, que es considerado como una duplicación del 11 durante la evolución, se localiza el gen de la *amilina*, péptido de 37 aminoácidos producido por las células β del páncreas y dotado también de una notable semejanza estructural con CT y CGRP.

El gen CT/CGRP contiene seis exones y origina dos ARNm que codifican el precursor de cada uno de esos péptidos. La expresión de cada ARNm se produce por un procesamiento alternativo del mismo, un proceso postranscripción propio de cada tejido, de forma que la síntesis de CT y KC predomina en tiroides, y la de CGRP en el sistema nervioso (Fig. 76.8).

Acciones fisiológicas de la CT

Las células parafoliculares tiroideas poseen en su plasmolema el sensor-receptor de Ca^{2+}, y son las concentraciones de este catión en el líquido extracelular las que regulan la secreción de CT. La elevación de la calcemia estimula la secreción de CT, y la hipocalcemia la inhibe. Tanto *in vitro* como *in vivo*, la CT posee una acción hipocalcemiante al inhibir la reabsorción ósea. Sin embargo, y a pesar de ello, se duda de la trascendencia fisiológica de tal acción, dado que no se ha podido demostrar ninguna alteración bioquímica significativa o duradera, secundaria al exceso o defecto de CT. Así, no se conoce ninguna enfermedad que posea manifestaciones clínicas, bioquímicas o histológicas atribuibles al incremento o déficit de esta hormona.

CT y hueso. La CT se une a receptores específicos en osteoclastos, sobre los que actúa por dos vías: por un lado, causa la retracción y separación de estas células de la superficie ósea; y, por otro, inhibe su producción de HCl y enzimas proteolíticas, mecanismo por el que los osteoclastos reabsorben el tejido óseo. Tal acción, sin embargo, es transitoria, ya que, tanto *in vitro* como *in vivo*, esas células parecen volverse impermeables a la CT a los pocos días o semanas.

Otros efectos y mecanismo de acción de la CT. Dado que algunas hormonas gastrointestinales (como gastrina, secretina, glucagón y colecistoquinina/pancreozimina) estimulan la secreción de CT, se ha apuntado que ésta

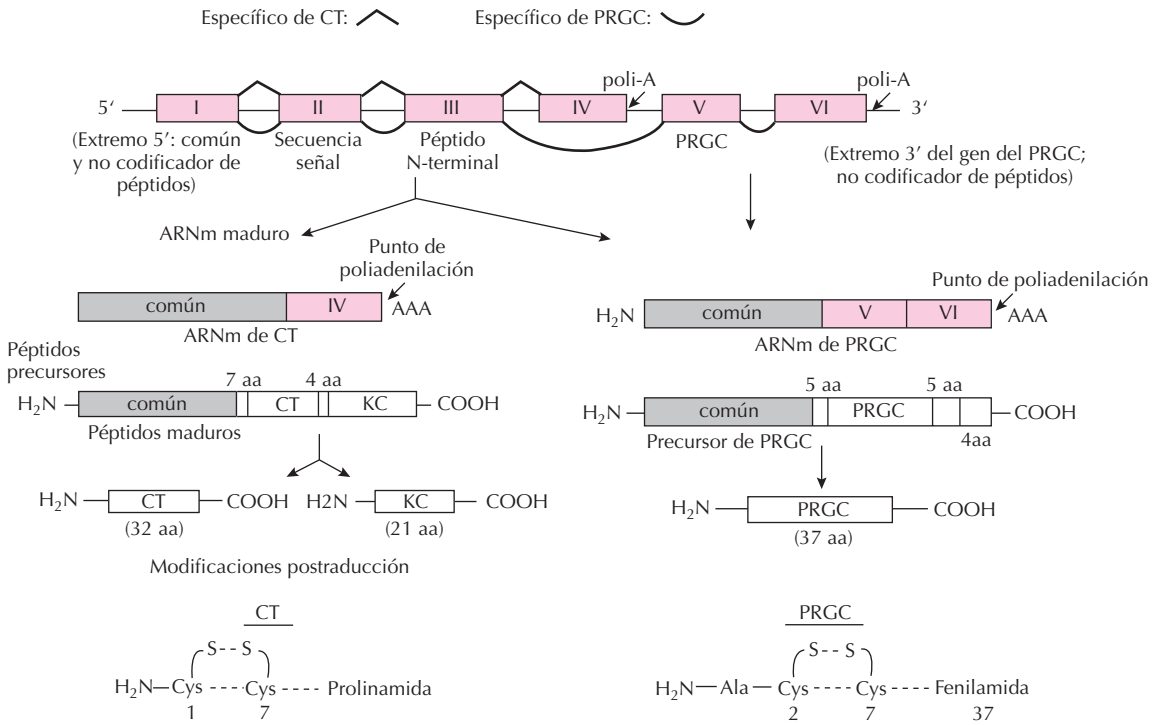


Figura 76.8. Expresión del gen de la calcitonina/catacalcina y PRGC.

podría tener una acción protectora frente a la hipercalcemia postprandial.

Por otra parte, dosis suprafisiológicas de CT inhiben en el riñón la reabsorción tubular de calcio y fosfato, a la vez que en el tubo digestivo reducen la secreción de péptidos entéricos y de ácido por el estómago. Como estos efectos sólo se observan con concentraciones de CT muy superiores a las fisiológicas, son considerados de escasa relevancia.

En cuanto al mecanismo de acción de la CT, está mediado por el sistema de la adenilato ciclasa- AMPc.

Acciones fisiológicas de otros péptidos de la familia de la CT. El *CGRP* es un neuropéptido de 37 aminoácidos cuya secuencia guarda una notable homología con la CT. Es producido tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, incluidas las fibras nerviosas aferentes, y posee una extraordinaria acción vasodilatadora (superior incluso a la de la histamina). A su vez, la *adrenomedulina*, además de un efecto broncodilatador, también tiene acción vasodilatadora. Finalmente, la *amilina* posee en el tejido óseo una acción semejante a la de la CT, y en el músculo esquelético reduce la incorporación de glucosa a la molécula de glucógeno estimulada por la insulina.

HOMEOSTASIS DEL FÓSFORO

El fósforo es un elemento con una extraordinaria capacidad de reacción, razón por la que no se encuentra libre en la Naturaleza, sino formando fosfatos, compuestos que abundan tanto en el reino vegetal como en el animal.

En el cuerpo humano se hallan de 600 a 650 g de fósforo, en su totalidad en forma de fosfatos. Aproximadamente el 80% del mismo se encuentra en el hueso, un 10% en el músculo esquelético y el 10% restante se reparte en el resto de las células y circula en plasma en forma de iones de fosfato inorgánico (HPO_4^{2-} y $H_2PO_4^-$), que se distribuyen libremente entre los espacios intra- y extracelulares.

En las células forma parte de los ácidos nucleicos y de los fosfolípidos de las membranas, además de ser clave en su fisiología. Así, el par HPO_4^{2-}/ $H_2PO_4^-$ es el principal tampón intracelular, y sus ésteres actúan como agentes almacenadores y liberadores de energía, al ser la síntesis e hidrólisis de ATP el mecanismo básico para el depósito y transferencia de energía metabólica.

A diferencia del Ca^{2+}, la concentración citosólica de fosfato (1×10^{-4} M) apenas difiere de la existente en los líquidos extracelulares (2×10^{-4} M), y su transporte a través de las diferentes membranas de la célula es de tipo pasivo, estando regido por el movimiento de cationes, en especial el Ca^{2+}.

La cantidad total de fósforo extracelular es aproximadamente 550 mg, que se encuentra en equilibrio dinámico entre el tejido óseo, intestino, riñón y demás tejidos no óseos.

El fosfato sérico se distribuye en tres fracciones: un 65% en forma ionizada (fundamentalmente como $H_2PO_4^-$),

Tabla 76.8. Contenido en calcio, fosfato y magnesio de algunos alimentos (expresado en mg por 100 g de producto seco)

	Calcio	Fosfato	Magnesio
Leche de vaca	120	93	13
Mantequilla	123	101	11
Queso fresco	60	132	5
Queso curado	674	451	24
Filete de vaca	10	150	20
Filete de cerdo	7	160	18
Pollo	12	200	20
Hígado de vaca	54	352	13
Lenguado	54	885	30
Pan de trigo	20	90	30
Patatas cocidas	8	40	24
Lentejas cocidas	39	240	77
Huevo entero	52	220	12
Tomate	13	27	14
Espárragos cocidos	26	85	10
Judías verdes cocidas	39	15	10
Zanahoria	48	21	12
Lechuga	23	27	8
Almendras con piel	234	504	270
Nueces	61	510	130
Avellanas secas	250	320	150
Cacahuete tostado	74	407	181
Plátano	7	28	42
Naranja	41	24	13
Manzana	4	8	5
Higos frescos	34	32	20
Higos secos	280	92	92
Melocotón fresco	9	19	10

libre y ultrafiltrable; un 25% circula combinado con cationes como Na^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}, y un 10% ligado a proteínas.

Las necesidades alimentarias de fósforo en condiciones fisiológicas son semejantes a las de calcio (un gramo diario), procediendo sus principales aportes de los productos lácteos, pescados, carnes y legumbres, aunque, en general, casi todos los alimentos naturales contienen fosfatos en cantidades significativas (Tabla 76.8).

La absorción intestinal de fosfato se produce principalmente mediante difusión simple por vía paracelular entre enterocitos, cuando su concentración en la luz intestinal supera los 4.7 mg/dL, como ocurre tras las comidas. Junto a ella, cuantitativamente la de mayor trascendencia, el fosfato se absorbe también por vía transcelular mediante un cotransporte activo con Na^+, localizado en la membrana luminal del enterocito y estimulado por la 1,25-$(OH)_2$-D. La energía necesaria para ese cotransporte es facilitada por el gradiente de Na^+, mantenido a su vez

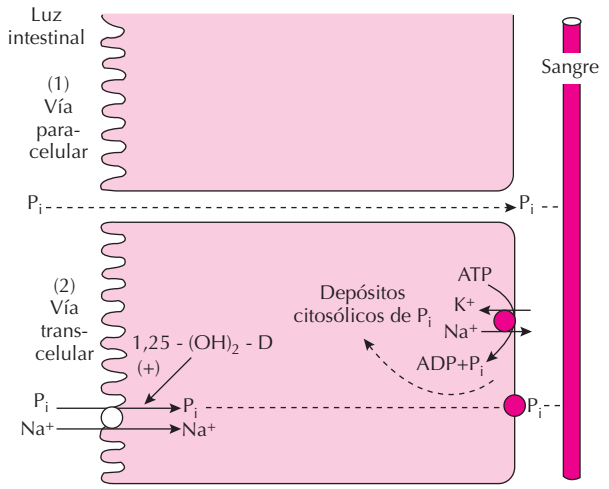


Figura 76.9. Esquema de la absorción intestinal de fósforo.

por la ATPasa dependiente de Na^+/K^+. El fosfato sale del enterocito a través de su membrana basolateral por un mecanismo pasivo, a favor de su gradiente eléctrico y de concentración (Fig. 76.9).

Por otra parte, el riñón desempeña un papel fundamental en la homeostasis del fosfato. La práctica totalidad del fosfato plasmático es filtrado por los glomérulos. y alrededor del 80% del mismo es reabsorbido, fundamentalmente en el túbulo proximal. Esta reabsorción es saturable, de forma que, a medida que aumenta su concentración en plasma, aumenta la cantidad reabsorbida hasta alcanzar el denominado *transporte máximo de fosfato*, superado el cual todo el fosfato filtrado es excretado.

El transporte de fosfato a través de las células del epitelio tubular proximal se produce por una proteína presente en su membrana apical y basolateral, que lo cotransporta con Na^+.

Los factores que influyen en el manejo renal de fosfato son: a) la cantidad ingerida con los alimentos, de forma que grandes ingestiones producen fosfaturias elevadas y viceversa; y b) la PTH, que, merced a receptores en los túbulos proximal y distal, inhibe la reabsorción de fosfato (acción fosfatúrica de la PTH). Además, una cada vez mayor base experimental apunta a que el *factor de crecimiento fibroblástico-23* (FGF-23) posee una acción fosfatúrica significativa en condiciones fisiológicas. Y, en cuanto al efecto fosfatúrico que poseen tanto la calcitonina como los glucocorticoides, en tales condiciones tendría una escasa relevancia.

La concentración de fosfato en sangre admite notables variaciones, considerándose tasas normales en el adulto las comprendidas entre 2.5 y 4.8 mg/dL. Hay un acuerdo general en expresar su concentración en miligramos de fósforo por decilitro, a pesar de que lo que se cuantifica con los métodos habituales son miliequivalentes de ortofosfato (1 mg/dL = 0.208 mEq/L).

HOMEOSTASIS DEL MAGNESIO

Como el calcio, el magnesio es un metal alcalinotérreo, y con frecuencia sus compuestos se encuentran en la Naturaleza acompañando a los de calcio. En los vegetales, el ión Mg^{2+} es el elemento metálico del anillo de porfirina que se halla en la molécula de clorofila. El complejo clorofila-Mg, excitado por la luz solar, puede sufrir oxidación o reducción fotoquímica a través de la aceptación o cesión de electrones entre pares de moléculas de clorofila, y ese proceso produce ATP y oxígeno.

Cuantitativamente, el Mg^{2+} es, tras Na^+, K^+ y Ca^{2+}, el cuarto catión más abundante en el cuerpo humano y, tras el K^+, el segundo en el espacio celular.

En nuestro organismo, el Mg^{2+} sirve de cofactor de más de trescientas enzimas intracelulares y, así, todas las reacciones en las que participa el ATP precisan este catión como cofactor; al facilitar la labilidad del enlace del último fosfato permite su transferencia a otras moléculas. La proporción Mg^{2+}/Ca^{2+} en los espacios intra y extracelular es esencial en la generación del gradiente electroquímico a través del plasmolema y, en consecuencia, para la excitabilidad celular.

Poco más de la mitad de los 22 - 25 g de magnesio presentes en un adulto se encuentran en el hueso, adsorbidos en la superficie del cristal de hidroxiapatita. De ese magnesio óseo tan sólo una pequeña proporción es intercambiable con el de los líquidos extracelulares. En éstos se encuentran unos 250-300 mg de ese elemento (alrededor del 1% del total de nuestro organismo), con el importante matiz de que existe una débil correlación entre las tasas medidas en esos líquidos y las presentes en el interior celular.

La concentración normal de magnesio en suero es 1.8 – 2.6 mg/dL (1.5 – 2.2 mEq/L = 0.7 – 1.1 mmol/L), de los que un 70% se halla en forma ultrafiltrable (50% como Mg^{2+} y 20% ligado a aniones no proteicos, como citrato, fosfato, bicarbonato, lactato y sulfato), y un 30% combinado con proteínas (24% con albúmina y 6% con globulinas).

Las necesidades alimentarias de magnesio son 4.5 mg (0.3 mEq) por kilogramo y día, una cantidad que guarda relación con la ingestión calórica y está influida de forma inversamente proporcional por el grado de refinado y procesado de los alimentos. En la actualidad no es infrecuente que la dieta aporte cantidades insuficientes de este elemento, que, sin embargo, es especialmente abundante en las legumbres, cereales con cascarilla, chocolate y frutos secos oleaginosos; la carne, el pescado, verduras y frutas aportan una cantidad intermedia, y es escasa la contenida en los productos lácteos (Tabla 76.8); por último, el agua de bebida, con proporciones de hasta 5 – 8 mg de magnesio por litro, también puede aportar cantidades significativas.

El magnesio se absorbe a lo largo de todo el intestino, en especial en íleon (25%) y colon (20%). Hay una relación inversa entre tal absorción y la cantidad presente en la dieta, alcanzando el 65% del total ingerido si esa cantidad es baja y el 10% si es alta. El mecanismo íntimo de absorción intestinal no está del todo aclarado, si bien posee un componente saturable (mediado por un transportador no identificado) y otro dirigido por su gradiente de concentración a ambos lados de la membrana del enterocito. Ni los metabolitos de la vitamina D ni las calbindinas influyen en la absorción intestinal de magnesio.

El riñón es esencial en la homeostasis de este elemento. Fisiológicamente, los glomérulos filtran unos 2000 mg diarios de magnesio, de los que sólo se pierden por orina de 80 a 150 mg. En el túbulo proximal se reabsorbe el 20 – 25% del filtrado; en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, el 50 – 60%, y en los túbulos distal y colector, el 5 %. Precisamente en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle (punto clave en la concentración de la orina) se ha demostrado la presencia del sensor de Ca^{2+}, que no sólo *lee* tasas de Ca^{2+}, sino también de Mg^{2+}. Así, en situaciones de escaso aporte alimentario se produce la reabsorción de la casi totalidad del magnesio filtrado, de forma que la magnesuria disminuye drásticamente, y mucho antes de que se reduzca la magnesemia. Por el contrario, un aporte elevado de magnesio en condiciones fisiológicas se acompaña de un aumento proporcional de sus pérdidas por orina.

En cuanto a las hormonas que estarían involucradas en el manejo renal de magnesio, tanto la PTH como la ADH, glucagón, insulina y calcitonina favorecen su reabsorción en el asa de Henle. A través de facilitar la reabsorción de Na^+ o aumentando la permeabilidad paracelular para el Mg^{2+}, esas hormonas favorecerían su paso desde la luz tubular al intersticio peritubular; aunque es dudoso que jueguen un papel específico y directo en la reabsorción de Mg^{2+}, es posible que indirectamente sí influyan en ella por su efecto sobre la reabsorción de Ca^{2+} y su conexión con la de Na^+.

Finalmente, debe recordarse que con el sudor pueden perderse cantidades significativas de magnesio, en particular con sudaciones profusas y prolongadas, y que tales cantidades no disminuyen con la aclimatación.

BIBLIOGRAFÍA

Brown EM *et al*. Calcium-ion-sensing cell surface receptors. *N Engl J Med* 1995; 330:234-240.

Carafoli E. Calcium signaling: a tale for all seasons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:1115-1122.

Dunbar ME *et al*. Parathyroid hormone-related protein: from hypercalcemia of malignancy to developmental regulatory molecule. *Am J Med Sci* 1996; 312:287-294.

Favus MJ. Intestinal absorption of calcium, magnesium, and phosphorus. En: *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Coe F L, Favus M J (eds.). Raven Press, 1992; 57-81.

Friedman PA. Correspondence of renal calcium and sodium transport. *Annu Rev Physiol* 1998; 60:179-197.

Holick MF, Adams JS. Vitamin D metabolism and biological function. En: Avioli and Krane (eds.). *Metabolic Bone Disease* 2ª ed. Saunders, 1990; 155-195.

Murer H, Biber J. Molecular mechanisms of renal apical Na^+ / phosphate cotransport. *Annu Rev Physiol* 1996; 58: 607-618.

Pocotte SL *et al*. Regulation of parathyroid hormone secretion. *Endocr Rev* 1991; 12:291-301.

Pozzan T *et al*. Molecular and cellular physiology of intracellular calcium stores. *Physiol Rev* 1994; 74:595-636.

Quamme GA. Magnesium homeostasis and renal magnesium handling. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19:218-225.

Shimada T *et al*. Targeted ablation of Fgf 23 demonstrates an essential physiological role of FGF 23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113:561-568.

Wimalawansa S J. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, pathophysiology, and therapeuthic potentials. *Endocr Rev* 1996; 17:533-585.

Capítulo 77

Fisiología del hueso

Santiago Prieto

- Introducción
- Células óseas
- Matriz orgánica
- Colágeno óseo
- Mineral óseo
- Fluido óseo
- Mineralización de la matriz osteoide
- Osificación y desarrollo óseo
- Remodelado óseo
- Factores que regulan el remodelado óseo
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

A pesar de su persistencia después de la muerte, el hueso es un tejido dinámico, profusamente vascularizado e inervado y sometido a un proceso de remodelado continuo a lo largo de toda la vida. El esqueleto, al facilitar, por un lado, palancas, articulaciones y puntos de inserción para los músculos, proporciona soporte estructural para el movimiento; y, por otro, además de proteger el encéfalo, médula espinal y el contenido de tórax y pelvis, la médula ósea constituye el soporte y matriz de la hematopoyesis. Junto con todo lo anterior, el hueso contiene el 99 % del calcio, 85 % del fosfato, 60 % del magnesio y 35 % del sodio de nuestra economía.

Desde un punto de vista estructural, el hueso es un tejido conectivo mineralizado que adopta dos variedades morfológicas: a) cortical, o compacto, y b) trabecular, o esponjoso. El hueso compacto (presente en las diáfisis de los huesos largos, láminas externa e interna de los planos y periferia de los cortos), visto al microscopio, posee una estructura con conductos o canales que discurren en paralelo a lo largo del mismo. Esos conductos, ya descritos en 1691 por Compton Havers, tienen un diámetro de 10 a 350 μm. En el interior de los más finos discurren un capilar y una vénula, y en los de mayor diámetro se hallan varios vasos sanguíneos, linfáticos y fibras nerviosas. Concéntricamente a cada conducto se disponen las laminillas óseas en una disposición característica denominada osteona (Fig. 77.1). Los conductos de Havers se comunican entre sí y con la superficie de la cavidad medular merced a un sistema de conductos transversales (de Volkmann).

En cuanto al hueso trabecular (localizado en la parte central de los huesos cortos, epífisis y metáfisis de los largos, y díploe de los planos), carece de conductos de Havers, posee cavidades irregulares ocupadas por médula ósea, y sus laminillas se disponen alrededor de esas cavidades, (Fig. 77.2).

El hueso está recubierto en sus caras externa e interna por periostio y endostio. El periostio contiene en su capa superficial fibras de colágeno y fibroblastos, mientras que en su capa profunda se hallan, además, células precursoras de osteoblastos. El endostio, a su vez, está formado por células precursoras de osteoblastos y osteoclastos, dispuestas en forma de capa que recubre el conducto medular, los conductos de Havers y de Volkmann, así como las cavidades del hueso trabecular. El periostio y el endostio son esenciales en la nutrición, el crecimiento y la reparación del hueso.

Tanto el hueso cortical como el trabecular se componen de células óseas, matriz orgánica (o sustancia osteoide) y sustancia mineral.

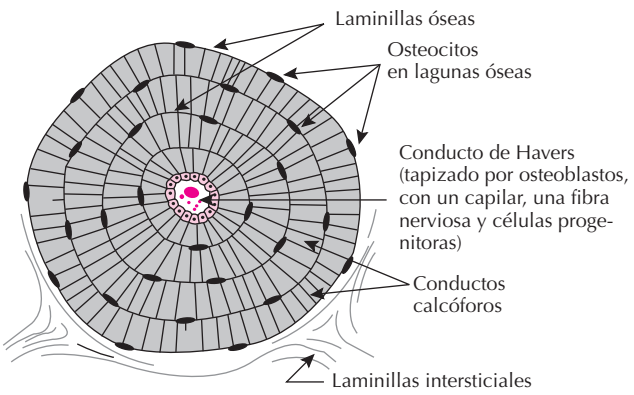


Figura 77.1. Representación esquemática de una osteona.

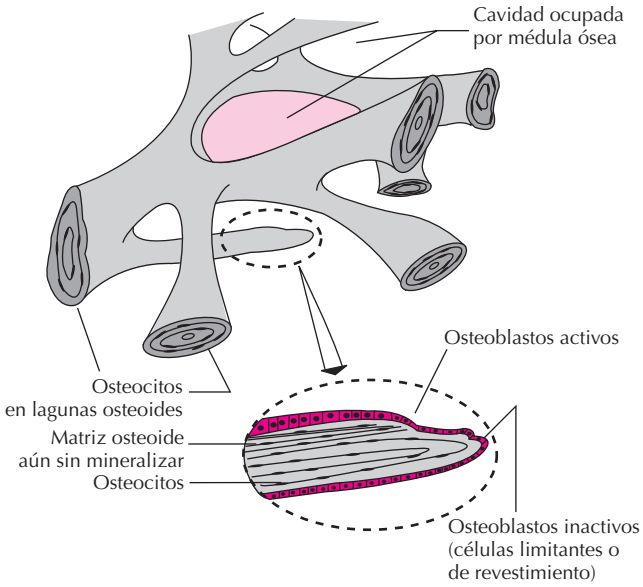


Figura 77.2. Representación esquemática de un hueso trabecular.

CÉLULAS ÓSEAS

En el estroma de la cavidad medular de los huesos se halla un tejido conectivo en el que asientan diversas estirpes celulares esenciales tanto para la hematopoyesis como para la fisiología ósea. Así, en él se encuentran células progenitoras (*stem cells*), adipocitos, macrófagos, mastocitos, células endoteliales y células puramente óseas, como osteoblastos y osteoclastos y sus células precursoras.

Familia del osteoblasto

Al microscopio óptico, los osteoblastos maduros son células grandes de forma cuboidea, de 20 – 30 μm de diámetro mayor, con un núcleo ovalado en el que se distinguen de dos a cuatro nucléolos, y citoplasma azulado (basófilo por su abundante ARN). Con el microscopio electrónico muestran un notable retículo endoplásmico rugoso, propio de las células que desarrollan una intensa síntesis proteica.

Embriológicamente, tanto los osteoblastos derivados de células de la cresta neural, formadores de los huesos membranosos del cráneo, como los derivados de células mesenquimales en los somitos y formadores del resto del esqueleto por osificación endocondral, derivan de células progenitoras multipotenciales del estroma medular. Estas células originan osteoblastos, además de fibroblastos, condrocitos, adipocitos y células musculares, algunas de cuyas características fenotípicas son semejantes a las del osteoblasto.

El desarrollo de los osteoblastos está controlado por dos genes: a) el CBF A1 (*core-binding factor A1*), codificador del factor de transcripción así denominado, específico de los progenitores de osteoblasto; este factor regula la expresión de genes de proteínas específicas de esta célula, como osteopontina, osteocalcina, colágeno tipo I, sialoproteínas óseas y el *ligando del receptor-activador del factor nuclear-κB (L-RANK)*; y b) el gen Ihh (*Indian hedgehog*), igualmente necesario para el desarrollo embrionario del hueso y la actividad de los osteoblastos.

Los osteoblastos maduros son células polarizadas, dispuestas en forma de empalizada sobre la matriz orgánica que sintetizan y segregan de forma coordinada. Esta coordinación entre osteoblastos se debe a su adhesión mediante proteínas tales como las cadherinas y la comunicación a través de conexiones puntiformes que permiten el paso de mensajeros, como Ca^{2+}, citoquinas y prostaglandinas (Fig. 77.3).

Aunque los osteoblastos están polarizados hacia el hueso, la liberación de las proteínas de la matriz osteoide no se limita a su polo basal, sino que muchos de ellos van quedando envueltos en tal matriz, convirtiéndose en *osteocitos* incluidos en las lagunas que se forman en ella. Junto con ese destino, los osteoblastos pueden derivar a osteocitos de superficie, también conocidos como *células limitantes* o *de revestimiento*. Ambos tipos de osteocitos poseen receptores para PTH y expresan *in vivo* ARNm de: actina-β, factores de transcripción c-fos y c-jun, colágeno y proteínas no colágenas, así como el ARNm del factor de crecimiento semejante a insulina 1 (IGF-1).

En el hueso ya formado, los osteocitos incluidos en las lagunas u osteoplasmas en la matriz mineralizada, poseen forma estrellada, con numerosas y finas prolongaciones, y están comunicados entre sí por una red de canales, o conductos calcóforos, bañada por el denominado *fluido óseo*. Tal red de canales se forma antes de que se

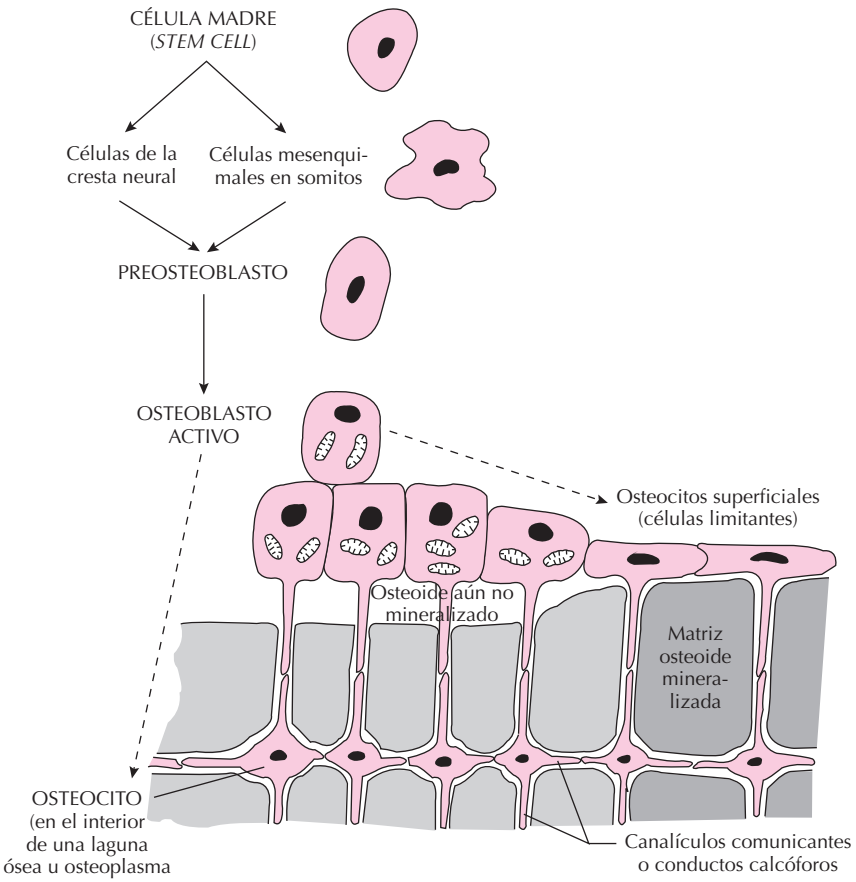


Figura 77.3. Familia del osteoblasto (modificado de: Martin, T. J. y cols. *Bone cell Physiology*. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1989; 18:833-858)

mineralice la matriz osteoide. Con microscopia electrónica se ha observado que en el interior de esos canales los osteocitos contactan mediante sus prolongaciones, lo que permite su comunicación con la superficie del hueso. Precisamente, un papel fisiológico primordial de los osteocitos es la detección de estímulos mecánicos y variaciones de tensión y morfología del hueso producidas por las cargas que soporta en su superficie, así como su traducción en el remodelado óseo.

Cuando se produce la reabsorción del hueso por los osteoclastos, los osteocitos quedan fuera de las lagunas como células de revestimiento en reposo.

Osteoclastos

Los osteoclastos derivan embriológicamente de células progenitoras hematopoyéticas denominadas *"unidades formadoras de colonias de granulocitos/macrófagos"*, (conocidas habitualmente por su acrónimo inglés, *GM-CFU: granulocyte-macrophage colony-forming units*), que son, además, y como su nombre indica, precursoras de granulocitos, monocitos y macrófagos. Estas células progenitoras alcanzan el hueso bien directamente, desde la médula incluida en su seno, bien desde la sangre circulante.

Las células precursoras de osteoclastos y éstos mismos expresan en su superficie el receptor de *L-RANK* producido por los osteoblastos, vía por la que, junto con citoquinas como las interleuquinas 1, 6 y 11, el factor de necrosis tumoral α (*TNF-α*), el interferón γ y el factor estimulador de colonias de macrófagos (*M-CSF*), se diferencian y activan.

Morfológicamente, los osteoclastos son células gigantes (20-100 μm de diámetro), multinucleadas (más de diez núcleos por célula), ricas en vacuolas y mitocondrias y, como los osteoblastos, polarizadas (sus acciones se localizan en regiones determinadas de su superficie). Así, con el microscopio electrónico se observa que en una de sus caras poseen un sinfín de finísimos entrantes y salientes, el denominado *borde plegado (o en cepillo)*, a través del que se desarrollará la reabsorción ósea. En el citoplasma próximo a dicho borde se encuentra la conocida como *área clara* que, aunque carece de organelas, es rica en proteínas y microfilamentos del citosqueleto, y desde la que se proyectan integrinas que atraviesan el plasmolema para alcanzar el espacio extracelular (Figs. 77.4 y 77.5).

Los osteoclastos poseen receptores para calcitonina y, además, sintetizan enzimas necesarias para la reabsorción ósea. Así, expresan un intercambiador bicarbonato/cloro, una ATPasa bombeadora de protones, una fosfatasa ácida resistente a tartrato, catepsina K y la anhidrasa carbónica tipo II.

Acciones fisiológicas de los osteoblastos. Comunicación osteoblasto-osteoclasto

Los osteoblastos son esenciales tanto en la formación como en la reabsorción óseas. Así: a) sintetizan la práctica totalidad de las proteínas que constituyen la matriz orgánica del hueso; b) dirigen la organización y armónica disposición de esa matriz en forma de fibrillas y fibras que, una vez mineralizadas, otorgan al hueso cierta elasticidad a la vez que una gran resistencia en relación con su peso; c) regulan la mineralización de esa matriz osteoide, un proceso en el que son esenciales la fosfatasa alcalina y otras proteínas producidas por ellos; d) controlan la reparación del hueso cuando se produce una fractura; e) median los efectos que las hormonas y factores estimuladores de la reabsorción ósea poseen sobre los osteoclastos; y f) controlan, a través de un equilibrado sistema de citoquinas, la reabsorción ósea que llevan a cabo los osteoclastos.

Tales acciones fisiológicas están mediadas por interleuquinas y factores de crecimiento, como el factor transformante del crecimiento β (*TGF-β)*, los factores de crecimiento fibroblástico ácido y básico (*FGFa* y *FGF b*), los factores de crecimiento de tipo insulina (*IGF 1* y *2*) o el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*PDGF*). Muchos de estos factores son producidos por preosteoblastos y osteoblastos, además de por otras muchas células no óseas.

Así, el IGF-1, mediador de la hormona de crecimiento (GH) y sintetizado fundamentalmente por el hígado, estimula la formación y el remodelado óseos. Por su parte, el TNF-α, producido, entre otras, por células T y B, monocitos y macrófagos, aunque no se ha demostrado su síntesis en osteoblastos, sí está involucrado en la reabsorción ósea. De tal forma: 1) preosteoblastos y osteoblastos expresan en su superficie el L-RANK –*ligando del receptor-activador del factor nuclear κB-* (cuyo receptor, RANK, está próximo al receptor del TNF-α en la membrana de osteoclastos y preosteoclastos), que es un activador del factor nuclear NF-κB; a través de esta vía se activa la transducción de un conjunto de señales que produce la diferenciación de preosteoclastos en osteoclastos y la activación de éstos; y 2) preosteoblastos y osteoblastos sintetizan *osteoprotegerina*, o *factor inhibidor de los osteoclastos*, proteína circulante que, combinándose con el L-RANK, bloquea su acción. En suma, los osteoblastos, en función de los mensajes que reciban, pueden estimular o inhibir la reabsorción ósea (Fig. 77.6).

Por otra parte, el TGF-β, producido por casi todas las células del organismo, incluido el osteoblasto, y con receptores en la mayoría de ellas, junto con su acción angiogénica, estimula la síntesis de proteínas de la matriz osteoide y la apoptosis de osteoclastos. Además, en este factor se incluye toda una superfamilia de polipéptidos con similitud estructural y acción osteogénica: las denominadas *osteoproteínas morfogenéticas,* más conocidas por su acrónimo *BMP (Bone Morphogenetic Proteins)*. De las catorce *BMP* conocidas, al menos tres (las *BMP*-2, 4 y 6) poseen acción estimuladora tanto de la diferenciación de células precursoras a osteoblastos como de su actividad sintetizadora de proteínas de la matriz osteoide; estas acciones son fundamentales en la reparación de las fracturas y constituyen la base de su aplicación terapéutica.

Finalmente, y con gran trascendencia tanto en la fisiología ósea como en el metabolismo del calcio y del fosfa-

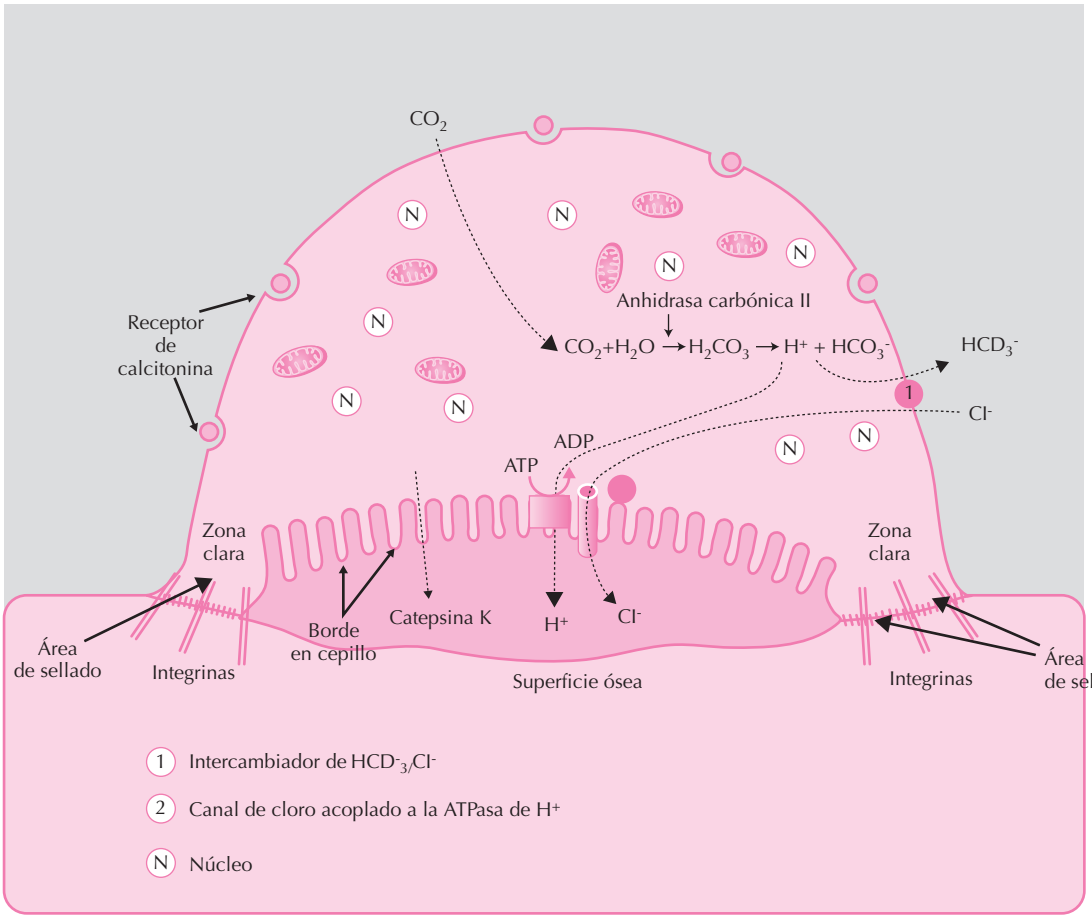


Figura 77.4. Estructura y función del osteoclasto.

to, los osteoblastos presentan receptores para PTH, PTHrP y 1,25-dihidroxivitamina D.

MATRIZ ORGÁNICA

La matriz orgánica del hueso, o sustancia osteoide, fue descrita por primera vez en 1853 por Virchow. Producida por los osteoblastos y compuesta por colágeno tipo I y proteínas no colágenas (Tabla 77.1), representa aproximadamente un 35% del peso del hueso.

COLÁGENO ÓSEO

El 90% de las proteínas de la matriz osteoide corresponde a colágeno tipo I, uno de los catorce tipos de colágeno presentes en nuestro organismo. Como todos ellos, el tipo I es una proteína fibrilar no soluble, cuya estructura primaria posee una secuencia repetida del triplete de aminoácidos Gli-X-Y, en la que X e Y son prolina, hidroxiprolina o hidroxilisina; debe destacarse que es una de las pocas proteínas que contiene estos dos últimos aminoácidos. Además, en su molécula se encuentra la secuencia RGD (Arg-Gly-Asp), que es *reconocida* específicamente por las integrinas de las células óseas y representa una de las vías por las que estas células actúan sobre la matriz extracelular.

Tabla 77.1. Proteínas de la matriz osteoide

1. Colágeno tipo I (90%)
2. Proteínas no colágenas (10%)
   a) Glucoproteínas: Fosfatasa alcalina
      Glucoproteínas con secuencia RGD (osteopontina, osteonectina, fibronectina, trombospondina, sialoproteínas óseas)
   b) Proteoglucanos
   c) Proteínas con ácido γ-carboxiglutámico (osteocalcina, proteína del osteoide con ácido γ-carboxiglutámico)
   d) Proteínas séricas retenidas en el hueso.

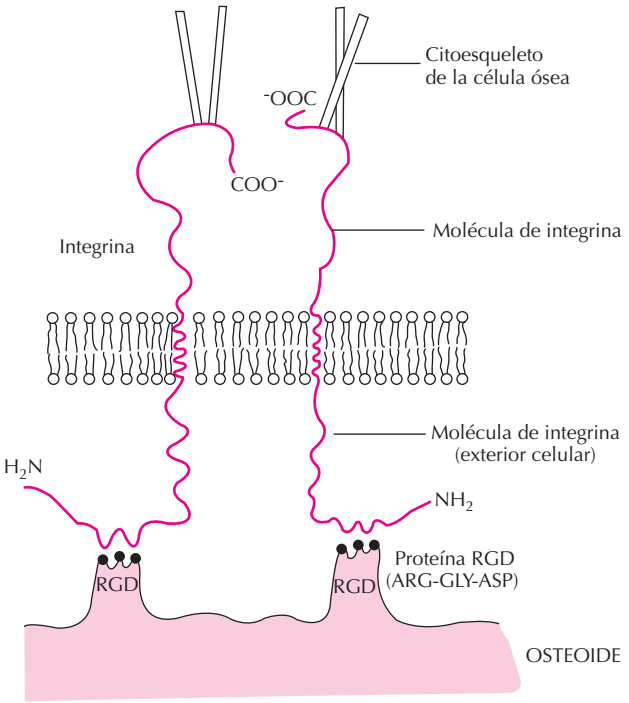


Figura 77.5. Forma de adhesión de las células óseas a la matriz osteoide.

La molécula de colágeno I se compone de tres cadenas polipeptídicas (dos del tipo α1 y una α2), de unos 1000 aminoácidos cada una, enrolladas formando una hélice de tres hebras de unos 300 nm de longitud y 1,5 nm de diámetro. Las tres cadenas están estabilizadas por puentes hidrógeno entre grupos – C = O...HN- de enlaces peptídicos en cadenas adyacentes.

Las moléculas de colágeno se disponen de forma escalonada, de manera que el extremo -NH_2 de una cadena se solapa con el extremo –COOH de la siguiente. Con el acoplamiento término-terminal y látero-lateral, y el *empaquetamiento* de múltiples unidades, se forman fibrillas que, agrupadas en haces, constituyen las fibras de colágeno de la sustancia orgánica del hueso. Las fibrillas se estabilizan mediante puentes de hidrógeno entre cadenas y con la formación de *puentes de piridinolina* por acción de la lisil-oxidasa. Esta enzima forma aldehídos de lisina e hidroxilisina en los extremos de las cadenas α, y tales aldehídos, al reaccionar con hidroxilisinas de cadenas vecinas, forman enlaces intermoleculares denominados puentes de piridinio o piridinolina.

Proteínas no colágenas de la matriz osteoide

Si el colágeno es la proteína estructural fundamental de la matriz orgánica del hueso, las proteínas no colágenas, además de contribuir a tal estructura, poseen un papel clave en la fisiología de ese tejido (Tabla 77.2). Entre estas proteínas no colágenas, deben destacarse las siguientes:

Glucoproteínas

a) Fosfatasa alcalina: producida por los osteoblastos, es una enzima que libera fosfato inorgánico a partir de ésteres fosfóricos con un pH óptimo de 8,6. Merced a ello, por un lado incrementa la concentración de iones fosfato necesarios para la mineralización de la matriz orgánica; por otro, bloquea la acción inhibidora que los ésteres fosfóricos poseen sobre la mineralización.

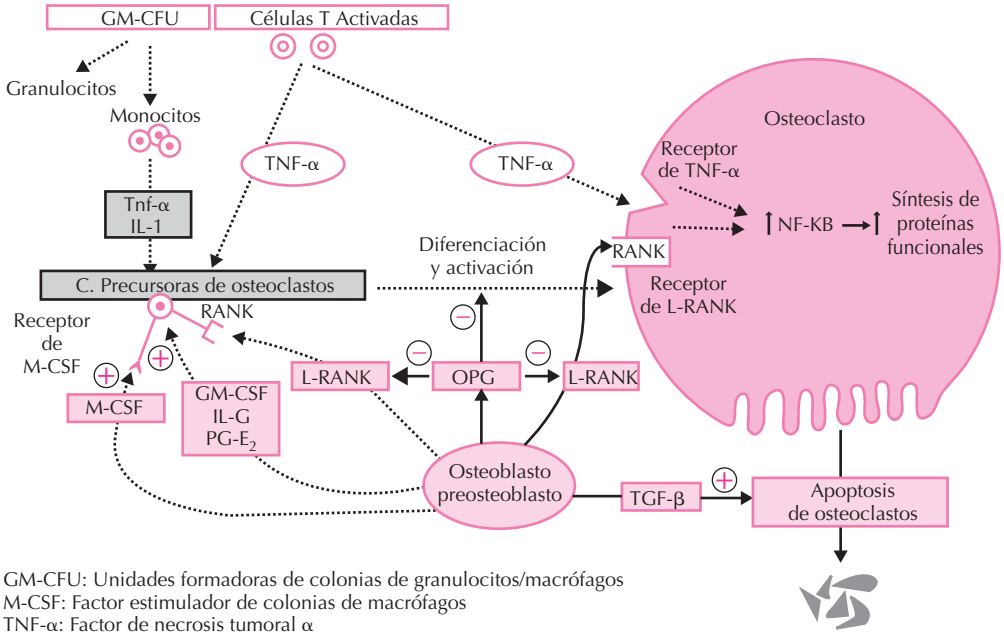
b) Glucoproteínas con secuencia RGD: *Osteopontina, fibronectina, trombospondina* y las *sialoproteínas óseas* contienen repetida la secuencia RGD (Arg-Gly-Asp), que es reconocida específicamente por las integrinas de osteoblastos y osteoclastos. Constituye un sistema de reconocimiento que permite el anclaje de las células óseas a la matriz y su migración sobre ella, base de los procesos de mineralización, remodelado y reparación del hueso.

c) Proteoglucanos: Constituidos por un núcleo proteico en el que se engarzan glucosaminoglucanos, son macromoléculas sintetizadas por los osteoblastos. En la matriz osteoide existen al menos cuatro tipos de estas moléculas: *condroitín sulfato* (el proteoglucano de mayor tamaño, presente sobre todo en las áreas de formación de hueso, donde sirve para reservar espacio para el hueso maduro); *hialuronano* (que interviene en la mofogénesis ósea); *decorina y biglucano* (dos pequeños proteoglucanos que actúan como moduladores de factores de crecimiento).

d) Proteínas con ácido γ-carboxiglutámico (osteocalcina y proteína del osteoide con ácido γ-carboxiglutámico): Este aminoácido modificado se combina con dos iones Ca^{2+} entre sus dos grupos carbonilo. Los osteoblastos sintetizan *osteocalcina* (una proteína cuyas concentraciones en plasma guardan cierta correlación con la mineraliza-

Tabla 77.2. Papel fisiológico de las proteínas no colágenas de la matriz osteoide

I.	EN LA MINERALIZACIÓN:
	— Favorecer o inhibir el depósito de mineral en la matriz osteoide.
	— Favorecer o inhibir la maduración y crecimiento del mineral.
	— Acción enzimática.
II.	EN LA REABSORCIÓN ÓSEA:
	— Regulación de la actividad de los osteoclastos.
	— Acción quimiotáctica.
	— Función de reconocimiento.
III.	EN LA ESTRUCTURA DE LA MATRIZ OSTEOIDE:
	— Favorecer el anclaje de las células óseas en la matriz.
	— Contribuir a la estructura de la matriz osteoide.
IV.	OTRAS:
	— Transporte de iones, hormonas y metabolitos.
	— Estimulación o inhibición de enzimas.



GM-CFU: Unidades formadoras de colonias de granulocitos/macrófagos
M-CSF: Factor estimulador de colonias de macrófagos
TNF-α: Factor de necrosis tumoral α
L-RANK: Ligando del receptor-activador del factor nuclear KB
OPG: Osteoprotegerina (factor inhibidor del osteoclasto)
TGF-β: Factor transformante del crecimiento β.

Figura 77.6. Sistema osteoprotegerina/L-RANK/RANK.

ción) y la *proteína del osteoide con ácido γ-carboxiglutámico,* que inhibe la mineralización del colágeno en tejidos no óseos.

Proteínas retenidas en el mineral óseo

La estructura de la hidroxiapatita, principal componente mineral del hueso, hace que numerosas proteínas plasmáticas queden retenidas o adsorbidas en su superficie. De esta forma, en el hueso se hallan cantidades significativas de albúmina, inmunoglobulinas, hemoglobina, α_1-antitripsina, β_2-microglobulina, α_2-SH-glucoproteína y lipoproteína Apo A-1. Debe destacarse que las concentraciones de albúmina y α_2-SH-glucoproteína en el tejido óseo son mayores que en el plasma, lo que indicaría una fijación activa por parte del tejido óseo. El significado fisiológico de esta retención no se conoce.

MINERAL ÓSEO

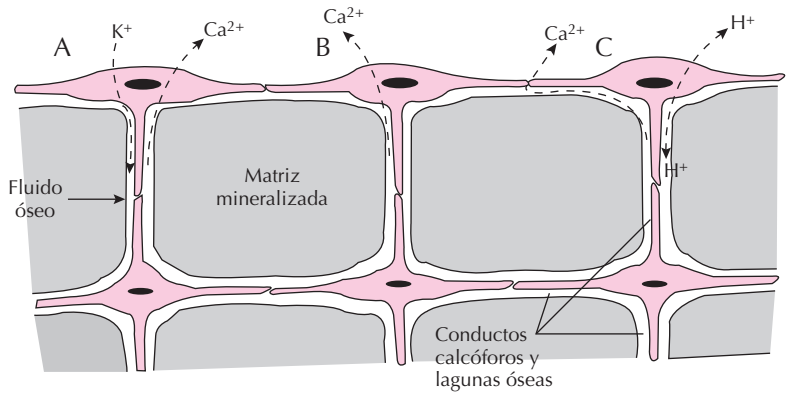
El componente mineral representa aproximadamente las dos terceras partes del volumen del hueso, siendo la hidroxiapatita el principal elemento del mismo. Tal componente se denomina así por su similitud con la apatita, un fluoruro-fosfato de calcio $F_2Ca.3(PO_4)_2Ca_3$– que se halla en la Naturaleza cristalizado en el sistema hexagonal.

El cristal de hidroxiapatita $Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$– se caracteriza por su pequeño tamaño (200-400 nm de largo, 20-40 nm de ancho y 10-20 nm de grosor) y su gran asimetría física y electrostática. Tales tamaño y asimetría aportan, por un lado, una gran superficie por unidad de peso y, por otro, la disposición para favorecer el depósito de agua e iones en su superficie. De tal manera, además de Ca^{2+}, HPO_4^{2-}, Mg^{2+}, F^-, Na^+ y K^+, en el cristal de hidroxiapatita se adsorben iones hidroxilo, carbonato y citrato, junto con cationes menos abundantes, como Pb^{2+}, Zn^{2+} y Cd^{2+}. Igualmente, durante la formación de ese cristal algunos iones pueden ser sustituidos por otros de radio iónico parecido, produciéndose cambios en su morfología que apenas influyen sobre la estructura global del mineral óseo.

FLUIDO ÓSEO

El tejido óseo posee un espacio vascular propio constituido por capilares y sinusoides que, junto con el espacio extravascular existente entre los vasos sanguíneos y los osteocitos limitantes, forma el espacio ocupado por el fluido extracelular sistémico del hueso. Pero, junto a ese fluido se halla otro que impregna el mineral y las fibrillas de colágeno por un lado y, por otro, baña las lagunas ocupadas por los osteocitos y la red de conductos calcóforos que las comunica.

Este *fluido óseo* se comporta como una subdivisión del líquido extracelular específica del hueso, y posee importancia fisiológica. De tal manera: a) las concentraciones de Ca^{2+}, $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ y Mg^{2+} son significativamente menores en él que en el suero sanguíneo, mientras



A) Salida de Ca^{2+} por el gradiente electroquímico generado por el transporte activo de K^+ hacia el fluido óseo.

B) ATPasa de Ca^{2+} en los osteocitos limitantes, que expulsaría Ca^{2+} hacia el fluido extracelular sistémico.

C) Entrada de hidrogeniones en el fluido óseo y solubilización secundaria del Ca^{2+}, que saldría por las uniones puntiformes entre osteocitos limitantes.

Figura 77.7. Fluido óseo y posibles vías de intercambio de calcio con el líquido extracelular sistémico.

que la concentración de K^+ es unas veinte veces mayor que la sérica; y, b) este fluido se comporta como una membrana funcional que controla el paso de iones desde y hacia el hueso.

Sólo se conoce parcialmente la forma mediante la que el fluido óseo está conectado con el sistémico extracelular, y a través de qué vía el Ca^{2+} es vertido en contra de su gradiente de concentración. Así, se postulan los siguientes sistemas posibles: 1) los osteocitos limitantes poseerían un sistema de transporte activo de K^+ hacia el fluido óseo, generando un gradiente electroquímico que facilitaría la salida de Ca^{2+} hacia el fluido extracelular sistémico; 2) los osteocitos limitantes poseerían en su membrana una ATPasa de Ca^{2+} capaz de expulsarlo a su través; y, 3) tales células aportarían H^+ al fluido óseo, de forma que su acidificación facilitaría la solubilidad del calcio de la superficie ósea y, a través de las conexiones puntiformes entre osteocitos, su salida al fluido extracelular sistémico (Fig. 77.7).

Debe tenerse presente que la capa de osteocitos limitantes que cubre las superficies óseas representa cuantitativamente una notable proporción del hueso. Mediante estudios con ^{45}Ca se ha comprobado que tales células aún en reposo captan iones Ca^{2+}, por lo que, para conservar el equilibrio en este elemento, deben *dejar salir* una cantidad similar a la que captan. Precisamente, la regulación continua de la calcemia se produce mediante ese paso de Ca^{2+} a través de los osteocitos limitantes *en reposo*, y representa una cantidad de 2000 a 4000 mg (50-100 mmol) de calcio al día. Frente a esa cantidad (consecuencia de la solubilización del mineral por los osteocitos y su vertido al líquido extracelular sistémico), el proceso de remodelado óseo mediado por hormonas sólo extraería del hueso en condiciones fisiológicas unos 200-400 mg diarios.

MINERALIZACIÓN DE LA MATRIZ OSTEOIDE

La mineralización de la matriz osteoide está dirigida por los osteoblastos mediante dos vías: a) el control de la concentración local de iones, y b) la regulación de la concentración local de proteínas y factores favorecedores o inhibidores de la mineralización.

Este proceso es semejante en todos los tipos de hueso y se inicia con la formación de *vesículas de osteoide* por los osteoblastos. Estas vesículas tienen un diámetro de 100 a 200 nm, se agrupan en racimos y poseen una fina membrana rica en fosfatasa alcalina y fosfolípidos ácidos con afinidad por el Ca^{2+}. Precisamente, el primer mineral aparece en el seno de esas vesículas, en contacto con la cara interna de su membrana. Su fosfatasa alcalina, al hidrolizar ésteres fosfóricos (ATP, ADP, AMP, pirofosfato, fosfatidil-etanolamina...) libera grupos ortofosfato (PO_4) necesarios para el naciente mineral de fosfato cálcico ($CaPO_4$). Una vez formado ese mineral incipiente, sus cristales van acumulándose en el interior de las vesículas y al ir creciendo acaban por romper su membrana y salir al líquido extracelular (Fig. 77.8). Tales cristales se van depositando entre las fibrillas de colágeno del osteoide que, curiosamente, no tienen afinidad por los iones Ca^{2+}, H_2PO^{4-}/HPO_4^{2-}; y, ante concentraciones de esos iones y un pH apropiado en el fluido que las impregna, esos cristales van sirviendo de base para el depósito de nuevo mineral. El mineral naciente es un fosfato cálcico amorfo, que tras pasos intermedios da lugar al cristal *maduro* de hidroxiapatita.

Esa fase de proliferación del mineral está dirigida por las concentraciones de calcio y fosfato, por proteínas no colágenas contenidas en las vesículas (osteocalcina, osteo-

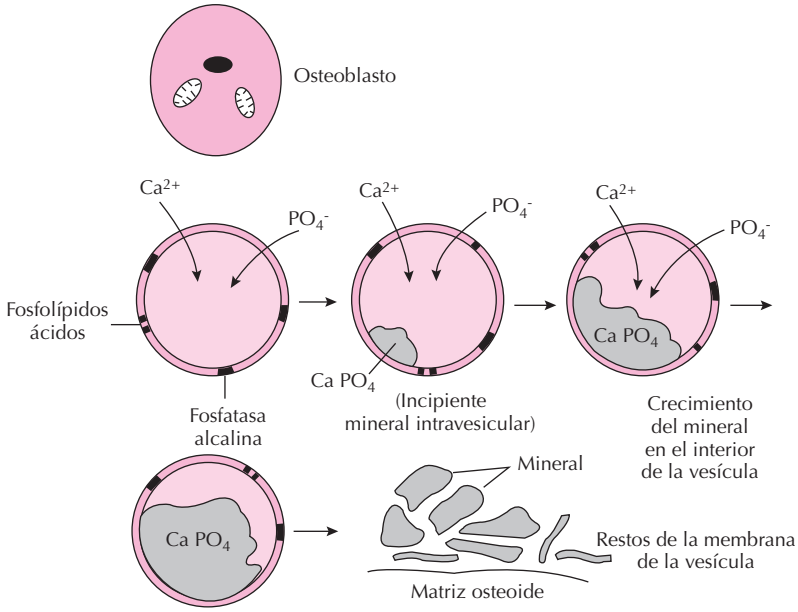


Figura 77.8. Esquema del comienzo de la mineralización en vesículas extracelulares.

pontina, sialoproteínas) y las propias características de la matriz osteoide. Por el contrario, el proteoglucano de elevado peso molecular actúa como un inhibidor de la maduración de los fosfatos de calcio amorfos en hidroxiapatita y su agregación y depósito en la matriz. El gran tamaño de esa molécula facilita espacios o volúmenes *excluidos* sobre el osteoide, dificultando físicamente el depósito de cristales de mineral. Del mismo modo, las moléculas de pirofosfato y de ATP, mediante sus enlaces P-O-P, poseen la propiedad de unirse enérgicamente a la superficie de los cristales de fosfato de calcio, con lo que dificultan la formación y proliferación de los cristales de hidroxiapatita.

En suma, en la mineralización de la matriz orgánica del hueso intervienen elementos estructurales y funcionales que, merced a su acción fisicoquímica positiva o negativa, regulan la formación y el depósito de hidroxiapatita. De la coordinación y el equilibrio entre los factores favorecedores e inhibidores dependerá la cantidad y calidad del tejido óseo.

OSIFICACIÓN Y DESARROLLO ÓSEO

Existen dos formas de osificación: a) primaria, en la que el tejido conjuntivo embrionario es transformado directamente en hueso (como sucede, por ejemplo, en la bóveda craneal y en el tercio medio de la clavícula), y b) secundaria, en la que el hueso se forma a partir de una base cartilaginosa. En este caso (huesos de las extremidades, costillas, columna vertebral, etcétera), durante el primer mes tras la concepción empiezan a condrificarse células mesenquimales del blastema, formándose condensaciones cartilaginosas que, como un modelo reducido a escala, son el primordio del futuro esqueleto. La forma y la disposición de los componentes de ese primordio determinan la morfología y la posición que adoptarán los huesos.

A partir de células mesenquimales precursoras se originan osteoblastos que se localizan en la superficie de la matriz cartilaginosa. Ahí comienzan a producir matriz osteoide, que se deposita en capas y, hacia la séptima semana de gestación, comienza la osificación secundaria. El cartílago no se transforma en hueso, sino que a partir de núcleos de osificación es sustituido progresivamente por él. En primer lugar, el cartílago es invadido por vasos y osteoclastos, de forma que la matriz cartilaginosa es horadada simultáneamente en muchos puntos, y el camino abierto por los osteoclastos es seguido por los osteoblastos para rellenarlo con matriz osteoide.

Los únicos restos de tejido cartilaginoso que se conservan en el esqueleto adulto se encuentran en las superficies articulares, sin olvidar que en el tejido conectivo del periostio se conservan células con capacidad de diferenciación a condroblastos que, en el caso de una fractura, sintetizarán matriz cartilaginosa como etapa previa a la formación de hueso.

El crecimiento simultáneo y la sustitución del cartílago por tejido óseo, así como el posterior desarrollo del hueso, están sometidos a la influencia de factores vasculares, nerviosos, mecánicos, hormonales y locales.

La vascularización es esencial para la osteogénesis. Todas las investigaciones sobre este proceso confirman la formación simultánea y la estrecha proximidad de vasos sanguíneos a las áreas donde se está formando hueso. La vascularización es imprescindible para el desarrollo fisiológico del tejido óseo al aportar células sanguíneas, oxígeno, minerales, principios inmediatos, iones, hormonas y

factores de crecimiento. Igualmente, adyacentes al periostio y a la lámina de crecimiento epifisario en puntos de alta actividad osteogénica, se hallan fibras nerviosas sensoriales, del mismo modo que hay fibras nerviosas simpáticas en el propio hueso y en la médula ósea y axones amielínicos en la médula yuxtapuestos a las trabéculas. Tales fibras, mediante la liberación de catecolaminas y neuropéptidos como el péptido relacionado genéticamente con la calcitonina (CRGP) y la sustancia P, intervienen en el desarrollo esquelético.

Por su proximidad al hueso, los músculos son las estructuras con mayor influencia en su formación, estructura y remodelado. La propia actividad muscular del embrión y la transmisión de la actividad física de la madre, proporcionan un conjunto de fuerzas que afectan a la forma del primordio cartilaginoso y, por lo tanto, del hueso. Antes y después del nacimiento es necesario que tanto los cartílagos de crecimiento como los articulares estén sometidos a una cierta presión intermitente para la correcta fisiología de sus células. De tal manera, la anulación de esa presión intermitente lleva consigo la osificación precoz del cartílago de crecimiento y la degeneración y osificación del cartílago articular. Por el contrario, la aplicación prolongada de presiones continuas y/o excesivas causa no sólo la degeneración y osificación precoz del cartílago de crecimiento sino que, además, produce el adelgazamiento del cartílago articular.

A su vez, las alteraciones en la intensidad o la distribución de las presiones musculares o gravitacionales que se aplican a los cartílagos pueden modificar la forma y el tamaño finales de los huesos, y la orientación y el mayor grosor de sus trabéculas seguirá la dirección de las máximas fuerzas de compresión a que sean sometidos.

Cuando un hueso es sometido a cargas sostenidas superiores a las que soporta de forma habitual, la tensión generada localmente conduce a una mayor formación de tejido óseo. Este hecho se explica porque a medida que la carga tiende a deformar el hueso, el fluido óseo que baña los osteocitos sufre una presión que genera una corriente eléctrica polarizadora de las moléculas de proteoglucanos en la superficie de la matriz. Ello actuaría como una señal activadora de la formación de osteoide y su mineralización. Por el contrario, la inmovilización prolongada o las situaciones de microgravedad en los vuelos espaciales más allá de una semana inhiben la actividad de los osteoblastos, con la consiguiente menor formación de matriz osteoide, retraso en la mineralización y adelgazamiento de las trabéculas.

En cuanto al papel que los factores alimentarios, hormonales y locales desempeñan en el remodelado óseo, se describe en el apartado siguiente.

REMODELADO ÓSEO

A lo largo de toda la vida, el tejido óseo sufre un continuo proceso de reabsorción y formación, de manera que en un adulto se recambia o renueva cada año aproximadamente un 3% del hueso cortical y un 25% del trabecular. Alrededor de las tres cuartas partes del esqueleto de un adulto corresponden a hueso cortical y una cuarta parte a hueso trabecular. En éste, la relación entre superficie y volumen es muy superior a la del hueso cortical y, como el remodelado es un proceso ligado a la superficie, la actividad metabólica del hueso trabecular es casi diez veces mayor que la del cortical.

El remodelado comprende un ciclo o secuencia ordenada de acciones celulares (*unidades básicas multicelulares*) en puntos concretos en los que la matriz mineralizada es reabsorbida y reconstruida en etapas sucesivas. Así, en primer lugar, sobre un punto determinado de la superficie trabecular o cortical, se produce el agrupamiento de células hematopoyéticas precursoras de osteoclastos que, por la acción de citoquinas (TNF-α, IL-1, IL-6, M-CSF, RANK-L), se diferencian a osteoclastos *in situ*.

Estos osteoclastos, una vez agrupados y activados, se adhieren a la superficie ósea mediante integrinas que reconocen y se adhieren específicamente a proteínas de la matriz osteoide. Partiendo del área de sellado del osteoclasto, especialmente rica en filamentos de actina, se forma un anillo que rodea el borde en cepillo. Este anillo, al sellar el área a reabsorber, delimita un microespacio entre los osteoclastos y la superficie ósea. La desmineralización se produce mediante la acidificación de ese microespacio gracias a la acción de una ATPasa de H^+ localizada en la membrana del borde en cepillo. Para mantener el pH fisiológico en su seno, el osteoclasto dispone de un intercambiador Cl^-/HCO_3^- en la cara opuesta al borde en cepillo y, en este borde, un canal de Cl^- acoplado a la ATPasa de H^+. Como consecuencia de todo lo anterior, el osteoclasto secreta HCl en el microespacio subosteoclástico, con el consiguiente descenso del pH hasta 4.4 y la disolución del mineral. Esta disolución precede a la degradación de la matriz orgánica, llevada a cabo, a su vez, por proteasas como la catepsina K, secretada por los osteoclastos, y colagenasa por los osteoblastos. En cuanto a la eliminación de los productos de la reabsorción, se produce por transcitosis a través del osteoclasto (Fig. 77.9).

Esta fase de reabsorción posee morfologías diferentes según se produzca en hueso cortical o trabecular. Así, en el hueso cortical, los osteoclastos, formando *conos de penetración*, horadan túneles cilíndricos de unos 150 μm de diámetro y hasta 2.5 mm de longitud (Fig. 77.10). A su vez, en el trabecular, el área de reabsorción por los osteoclastos adopta la forma de cubeta (o *laguna de Howship*) de apenas 30 μm de profundidad. Debe destacarse que, si bien los osteoclastos desarrollan la reabsorción, son los fagocitos mononucleares los que en uno y otro tipo de hueso terminan de completarla.

Una vez finalizada esta etapa, y de forma acoplada a ella gracias a un proceso de *comunicación* entre osteoclastos y preosteoblastos mediado por citoquinas, se produce el agrupamiento de preosteoblastos en los bordes y la superficie del área reabsorbida. Tiene lugar entonces un *período de transición* (unos cuatro días en el hueso cortical y nueve en el trabecular), en el que aún no se hallan

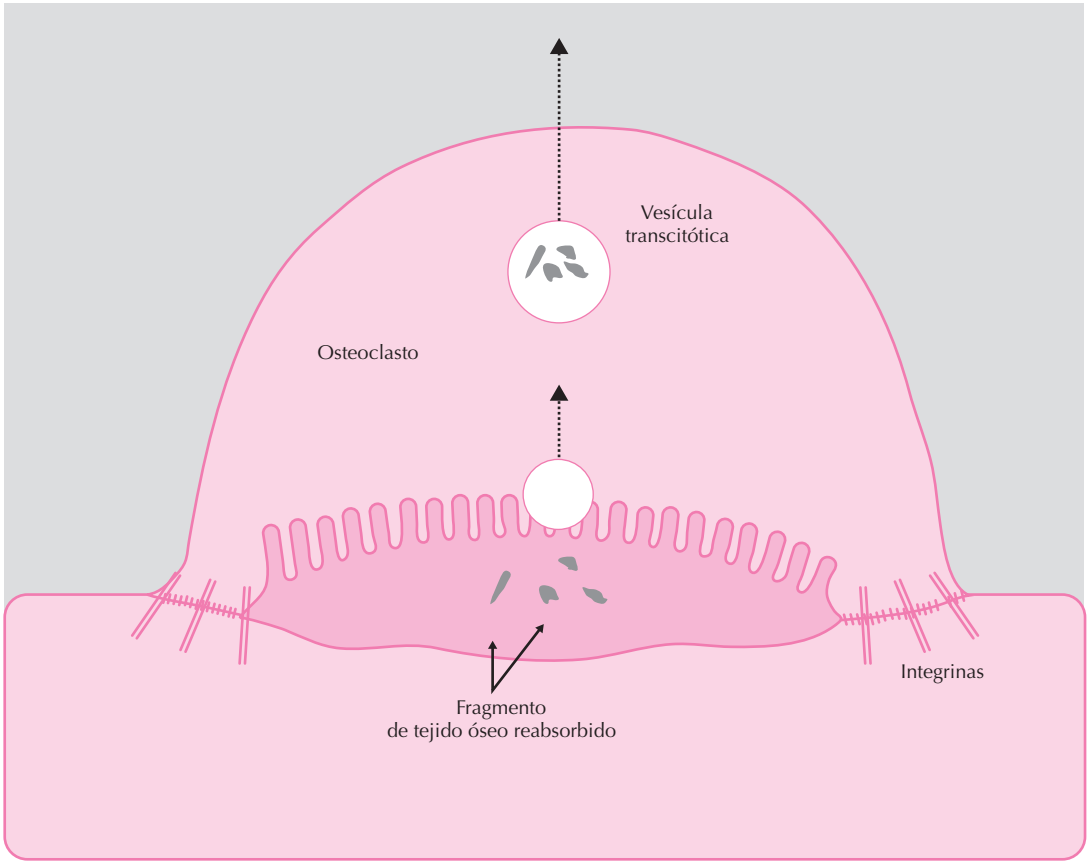


Figura 77.9. Eliminación de los productos de la reabsorción ósea mediante transcitosis.

osteoblastos en el área reabsorbida, pero sí preosteoblastos que sintetizan una fina lámina de *sustancia cementante* que servirá para la adhesión del nuevo tejido.

Tras ese período de transición, los preosteoblastos se han diferenciado a osteoblastos maduros y éstos inician la producción y liberación de la matriz orgánica con la que se empieza a rellenar el área excavada. Unos treinta días después de comenzado el depósito de osteoide, se inicia su mineralización, de manera que después de unos 90 y 130 días, respectivamente, se habrá completado la formación del hueso trabecular y cortical que había sido reabsorbido.

Aún desconocemos por qué vía este proceso de remodelado fisiológico se produce en áreas concretas, aquéllas que precisamente lo necesitan por *fatiga* o envejecimiento, y no de una manera aleatoria (que sería incompatible con el desarrollo, la resistencia y la reconstrucción armónica del hueso), o por qué la reabsorción y la formación se detienen en un punto determinado.

Este proceso de remodelado óseo se produce a lo largo de toda nuestra vida. El desarrollo mayor y el crecimiento más rápido del esqueleto acontecen entre la primera infancia y el final de la adolescencia, si bien el balance entre reabsorción y formación es positivo hasta la tercera década. De tal forma, tanto el volumen global del esqueleto como el grosor de las trabéculas van aumentando paulatinamente para alcanzar un máximo alrededor de los treinta años.

FACTORES QUE REGULAN EL REMODELADO ÓSEO

El *capital* de hueso que un individuo posee en cada momento es el resultado del balance entre su reabsorción y su formación; un balance que está determinado por factores genéticos, alimentarios, mecánicos, hormonales y locales. En condiciones fisiológicas, la interrelación de esos factores hace que la máxima masa ósea se alcance hacia la treintena y que se mantenga con pequeñas variaciones hasta los cincuenta años aproximadamente; edad a partir de la que, con mayor o menor rapidez, empezará a declinar.

Factores genéticos

Desde la infancia, los individuos de raza negra poseen una masa y densidad ósea superiores a los de raza blanca; y en éstos, a su vez, tales parámetros son mayores, por

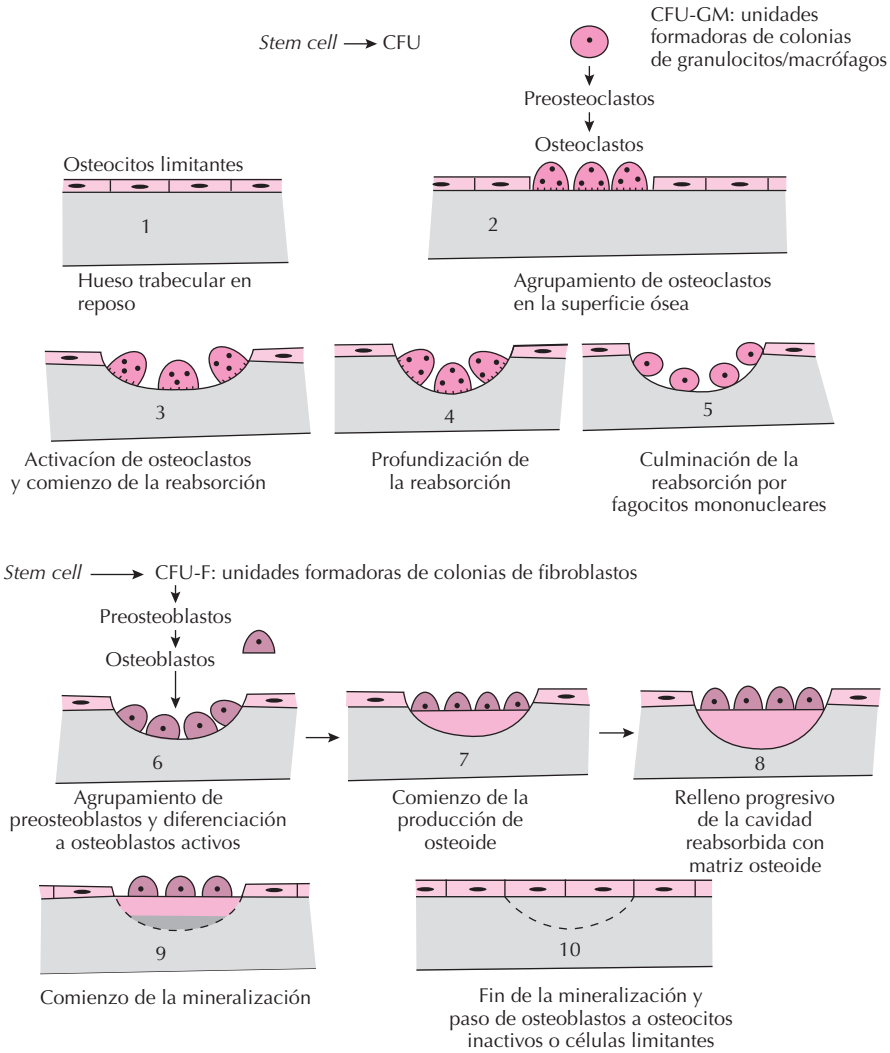


Figura 77.10. Remodelado del hueso trabecular.

ejemplo, que en los japoneses. Del mismo modo, la densidad ósea de las madres se correlaciona significativamente con la de sus hijas, y entre gemelos homocigóticos tal densidad guarda mejor correlación que entre dicigóticos. Probablemente, las vías más relevantes por las que se transmite esa información son: a) el gen presente en el brazo corto del cromosoma 20, que codifica la producción por el osteoblasto de las osteoproteínas morfogenéticas (concretamente, la BMP-2); y, b) el gen localizado en el brazo largo del cromosoma 12, que codifica el receptor de la vitamina D en hueso e intestino.

Factores alimentarios

Para el desarrollo correcto del esqueleto es necesaria una dieta completa y equilibrada. Junto con el aporte cuantitativa y cualitativamente adecuado de principios inmediatos, el calcio es un nutriente umbral, de forma que la toma de una cantidad inferior a las necesidades mínimas limitará su depósito en hueso. Esa cantidad mínima varía fisiológicamente con la edad, de manera que hasta los veinticuatro años es de unos 1200 mg al día, no inferior al gramo diario hasta los cincuenta años, y de unos 1500 mg al día a partir de entonces.

Factores mecánicos

La actividad física desempeña un papel primordial tanto en la formación y desarrollo del hueso como en su remodelado. La actividad muscular, con las cargas de presión y de torsión derivadas del movimiento, transmite al hueso una tensión que produce pequeños cambios en sus dimensiones y estructura. Estos cambios morfológicos son detectados por los osteocitos limitantes de las superficies y, merced a la red tridimensional de canales comunicantes y al fluido óseo que los baña, son transmitidos a los oste-

ocitos incluidos en el seno del hueso. Los osteocitos son auténticas células mecanosensibles especializadas y, ante las cargas mecánicas que se aplican al hueso, responden incrementando su actividad metabólica, aumentando la síntesis de matriz osteoide, la activación de genes y la producción de citoquinas y factores de crecimiento. Por el contrario, las situaciones de *desuso* (inmovilización, microgravedad) reducen su actividad metabólica e, incluso, conducen a su muerte, lo que se convierte en un estímulo para el agrupamiento de osteoclastos y la reabsorción ósea.

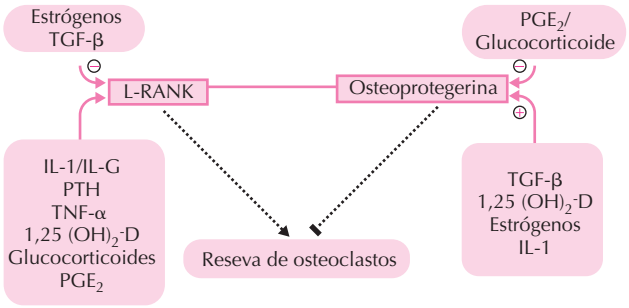


Figura 77.11. Efecto de varias hormonas sobre el metabolismo óseo.

Hormonas y remodelado óseo

El desarrollo fisiológico del tejido óseo precisa la normalidad del sistema endocrino. Hipotálamo, hipófisis, tiroides, paratiroides, páncreas, suprarrenales y gónadas intervienen, directa o indirectamente, en la formación y reabsorción del hueso.

El hipotálamo, además de regular la producción de hormonas hipofisarias, está involucrado en la fisiología ósea a través de los receptores que posee para leptina en las neuronas de su núcleo ventromedial. Esta hormona producida por los adipocitos, junto con su papel inhibidor del apetito merced a esos receptores hipotalámicos, inhibe la formación ósea en un efecto mediado por el sistema nervioso simpático (y los receptores adrenérgicos β_2 presentes en osteoblastos); es decir, además de ser una hormona anorexígena, la leptina poseería acción antiosteogénica. El hecho de que la inyección de leptina en los ventrículos laterales del animal de experimentación se acompañe de una reducción de la masa ósea y que la neutralización de la leptina circulante mediante un receptor soluble en suero produzca el efecto contrario ha abierto en los últimos años un interesante y prometedor campo en el estudio de la fisiología ósea.

Las hormonas tiroideas poseen una acción ambivalente sobre el metabolismo óseo. Por un lado, a través de receptores para T_3 en células de estirpe osteoblástica, favorecen la síntesis de IGF-1, así como la producción y la mineralización de la matriz osteoide; por el contrario, también estimulan la reabsorción ósea indirectamente mediante su acción sobre los osteoblastos y directamente sobre los osteoclastos, cuyo número y actividad aumentan.

En cuanto a la PTH, gracias a sus receptores en osteoblastos y el sistema de la osteoprotegerina/L-RANK, estimula el agrupamiento y la actividad de los osteoclastos y, por lo tanto, la reabsorción ósea, en la que es su primordial acción sobre el hueso; pero, además, los *pulsos* de PTH estimulan la formación de hueso a través de la síntesis de IGF-1 y TGF-β (Fig. 77.11).

La calcitonina, al inhibir la proliferación de las células precursoras de osteoclastos y por sus receptores en éstos, inhibe la reabsorción ósea. Como se indica en el capítulo dedicado a las hormonas calciotrópicas, es cuestionable la trascendencia fisiológica de tal acción.

La GH actúa directa e indirectamente sobre el tejido óseo. Así, estimula la síntesis hepática y extrahepática, osteoblastos incluidos, de IGF-1; y este factor de crecimiento, en una acción modulada por la proteína ligadora de IGF, favorece la diferenciación y la acción de los osteoblastos. Además, la GH en condiciones fisiológicas estimula directamente la producción de colágeno tipo I, osteocalcina y fosfatasa alcalina por esas células; a la vez, la GH activa la proliferación y diferenciación de las células del cartílago epifisario en una acción que, sinérgica con los esteroides gonadales, es fundamental para el *estirón* que se produce en la pubertad. Por otra parte, y aunque en el osteoclasto no se han hallado receptores para GH, esta hormona también favorece la reabsorción ósea, muy probablemente a través de factores de crecimiento producidos por los osteoblastos.

Del mismo modo, la 1,25 $(OH)_2$-vitamina D tiene efectos aparentemente contrapuestos sobre el remodelado óseo, ya que, junto con su acción esencial en el crecimiento del hueso y la mineralización de la matriz osteoide, por sus receptores en células precursoras de osteoclastos favorece la reabsorción ósea.

Los efectos de los andrógenos sobre el hueso sólo se conocen parcialmente. Así, está comprobado que los andrógenos median la mayor secreción de GH durante la fase de crecimiento rápido que se produce en la pubertad; y que, a través de receptores en osteoblastos, poseen un efecto anabolizante óseo que justifica la menor densidad ósea observada en los retrasos puberales y en los hipogonadismos. Pero, simultáneamente, el hecho de que en situaciones de déficit de la aromatasa que cataliza el paso de andrógenos a estrógenos exista una masa ósea baja aun con tasas elevadas de aquéllos, obliga a considerar que es el equilibrio entre ambos esteroides gonadales lo que influye sobre la fisiología ósea.

En cuanto a los estrógenos, poseen una acción anabolizante sobre el hueso por varias vías: a) inhiben la formación de precursores de osteoclastos a partir de monocitos; b) inhiben la diferenciación de células precursoras de preosteoclastos en osteoclastos (una diferenciación que es favorecida por el TNF-α, IL-1, IL-6, PG-E2, M-CSF y GM-CSF); c) inhiben la acción estimuladora que el TNF-α posee sobre el osteoclasto activo; d) estimulan la liberación de osteoprotegerina por los osteoblastos y, por lo

tanto, bloquean la acción activadora del osteoclasto por el L-RANK; y, finalmente, e) favorecen la apoptosis de osteoclastos inducida por el TGF-β.

La progesterona tiene un efecto anabolizante sobre el hueso: directamente a través de receptores en osteoblastos e, indirectamente, a través de la competición por los receptores de glucocorticoides en esas células. Por su parte, los glucocorticoides inhiben la síntesis de IGF-1 por los osteoblastos, una de las vías por las que los tratamientos prolongados con esas hormonas reducen la formación de hueso.

A su vez, la insulina, a su acción anabolizante general añade un importante efecto modulador en el desarrollo óseo, al estimular directamente la síntesis de matriz osteoide por los osteoblastos e, indirectamente, al favorecer la síntesis hepática de IGF-1. Tanto en seres humanos como en el animal de experimentación, la diabetes no tratada se acompaña de alteraciones en la mineralización y en el crecimiento óseo.

Citoquinas, prostaglandinas y remodelado óseo

La IL-1 es, junto con el TNF-α, un estimulador de la diferenciación de monocitos a células precursoras de osteoclastos. A su vez, la IL-6 constituye, con la PGE_2, una de las vías por la que los osteoblastos y sus precursores activan la diferenciación de preosteoclastos en osteoclastos (véase Fig. 77.6).

Por su parte, las prostaglandinas son esenciales para la transformación de los estímulos mecánicos en formación de hueso. Así, los osteocitos en cultivo, cuando son sometidos a un flujo fluido intermitente, liberan precozmente PGE_2 y PGI_2. Por otra parte, tanto *in vitro* como *in vivo*, la administración de prostaglandinas, en especial PGE_2, estimula la proliferación de osteoblastos y la formación de hueso. En sentido contrario, también se ha observado que las PGE_1, PGG_2 y PGH_2 favorecen *in vitro* la degradación de la matriz osteoide y la reabsorción ósea, siendo dudosa la trascendencia fisiológica de esta acción.

En suma, el desarrollo y el remodelado óseos son procesos complejos, regulados o influidos estrechamente por hormonas y factores locales. La cantidad y la calidad del hueso en cada momento son consecuencia del equilibrio, o el desequilibrio, entre su reabsorción y su formación (véase Fig. 77.10). Ciertas hormonas tienen un efecto directo sobre las células óseas y, además, regulan la síntesis y acción de factores locales; y éstos, a su vez, activan o inhiben la replicación y maduración de las células de estirpe osteoblástica u osteoclástica. Dado que los factores locales son originados tanto en el propio hueso como fuera de él, cabe pensar que las hormonas sistémicas les confieren la especificidad necesaria para su acción sobre el tejido óseo. Precisamente, la interacción entre hormonas, factores mecánicos, citoquinas, factores de crecimiento y factores de transcripción, y su transducción en vías de transmisión de señales para la acción de osteoblastos y osteoclastos, constituye uno de los capítulos más apasionantes de la fisiología íntima del hueso. Un capítulo, como tantos otros, aún no acabado de escribir.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson HC. Mechanism of mineral formation in bone. *Lab Invest* 1989; 60:320-330.

Baldwin ASJr. The transcription factor NF-κ B and human disease. *J Clin Invest* 2001; 107:3-6.

Berger EH, Klein-Nulend J. Mechanotransduction in bone-role of the lacuno-canalicular network. *Fed Am Soc Exp Biol* 1999; 13:101-112.

Ducy P *et al*. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 2000; 289:1501-1504.

Elefteriou F *et al*. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:3258-3263.

Khosla S. The OPG / RANKL / RANK system. *Endocrinology* 2001; 142:5050-5055.

Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-311.

Ruoslahti E. Integrins. *J Clin Invest* 1991; 87:1-5.

Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289:1504-1508.

Zegzula HD *et al*. Bone formation with use of rhBMP-2 (Recombinant Human Bone. Morphogenetic Protein-2). *J Bone Joint Surg* 1997; 79.A:1778-1790.

Capítulo 78

Determinación y diferenciación sexual. Pubertad

Leonor Pinilla

- Introducción
- Diferenciación sexual cromosómica o genética
- Precursores bipotenciales de gónadas y genitales
- Desarrollo del eje hipotálamo-hipofisario
- Diferenciación sexual masculina
- Diferenciación sexual femenina
- Diferenciación psicosexual
- Desarrollo de las funciones reproductoras
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La sexuación en la especie humana es un proceso secuencial que tiene lugar durante el período embrionario y que se refuerza con la llegada de la pubertad. Una diferenciación sexual normal implica la siguiente secuencia de eventos conocida:

1) Diferenciación cromosómica o genética: Se produce en el momento de la fecundación del óvulo por el espermatozoide, depende de la dotación cromosómica del gameto masculino y es la responsable del sexo cromosómico o genotípico del individuo.
2) Diferenciación gonadal: Se produce antes de los 3 primeros meses de desarrollo y depende de la dotación cromosómica del embrión, siendo responsable del sexo gonadal del individuo.
3) Diferenciación somática o genital: Se produce entre el 2°· y 7°· meses de desarrollo, depende de las secreciones gonadales e incluye la diferenciación sexual de los genitales internos y externos y del sistema nervioso central (SNC), lo que da lugar, respectivamente, al sexo somático e hipotalámico del individuo. El sexo somático se refuerza en el momento de la pubertad con la aparición de los caracteres sexuales secundarios (distribución del vello y de la grasa corporal, tono de voz, desarrollo muscular, etc.) y determina el sexo fenotípico del individuo.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL CROMOSÓMICA O GENÉTICA

Es la primera diferenciación sexual que se produce, se lleva a cabo en el momento de la fecundación y depende de la dotación cromosómica del gameto masculino. El cariotipo es 46,XY en varones normales y 46,XX en mujeres normales. En el momento en que aparece el cromosoma Y, con independencia del número de cromosomas X, el individuo se considera cromosómicamente de sexo masculino; la no presencia de cromosoma Y, con independencia del número de cromosomas X, da lugar a una diferenciación cromosómica de tipo femenino (Tabla 78.1).

PRECURSORES BIPOTENCIALES DE GÓNADAS Y GENITALES

Todas las diferenciaciones sexuales, a excepción de la cromosómica, se desarrollan a partir de precursores embriológicos bipotenciales, esto es, precursores gonadales y genitales dotados de receptores para sustancias capaces de orientar su desarrollo. La diferenciación de estos precursores bipotenciales es secuencial, y en esta secuencia el factor tiempo es crítico e implica que, una vez alcanzado un cierto grado de diferenciación, ésta se hace irreversible.

Tabla 78.1. Diferentes cariotipos según la presencia o ausencia de cromosoma Y

Cariotipos femeninos	
Normal	46,XX
Anormales	45,X0 (síndrome de Turner)
	47,XXX
	48,XXXX
Cariotipos masculinos	
Normal	46,XY
Anormales	47,XXY (síndrome de Klinefelter)
	48,XXXY
	48,XXYY)
	49,XXXXY (síndrome de Fracaro)
	,XXXX…YY

El estado pregonadal empieza en el embrión humano con la diferenciación de las células germinales primordiales en el blastocisto de 4 ó 5 días y el período de gónada indiferenciada, con el desarrollo de las crestas genitales, que a las 4 semanas de desarrollo embrionario están formadas por estratificación del epitelio celómico y condensaciones de las células mesenquimáticas adyacentes. La formación de las crestas genitales necesita la expresión de, al menos, 2 genes conocidos, el WT-1 (gen supresor del tumor de Wilms) y el SF-1 (gen que codifica el factor esteroidogénico-1).

Entre la 4ª·-5ª· semanas de desarrollo embrionario, las células germinales migran desde el saco vitelino, a través de una ruta señalizada por el sistema de ligandos c-kit/kit, hasta las crestas genitales, y el conjunto constituye la gónada indiferenciada, que entre la 5ª·-6ª· semanas de gestación está constituida por 3 tipos celulares:

- Células germinales primordiales, que siguen multiplicándose en la gónada indiferenciada y que serán las futuras oogonias o espermatogonias.
- Células de sostén, derivadas del epitelio celómico, y que darán lugar a las células de Sertoli en el testículo y a las células granulosas en el ovario.
- Células intersticiales, derivadas del mesénquima de la cresta genital y que darán lugar a las células de Leydig en el testículo y a las células tecales en el ovario.

La diferenciación de estas gónadas indiferenciadas se inicia entre la 6ª· y la 7ª· semanas si es hacia testículo, y en la 10ª· si es hacia ovario. En el caso del testículo el primer signo de diferenciación observable es la aparición de las células de Sertoli y su agregación en forma de cordones espermáticos; en el caso del ovario, es la formación de una red ovárica rudimentaria que degenera poco después.

En cuanto a los precursores indiferenciados de los genitales internos, aparecen en la 5ª· semana de desarrollo embrionario en forma de 2 pares de conductos asociados a la gónada indiferenciada que reciben los nombres de conductos mesonéfricos o de Wolff y paramesonéfricos o de

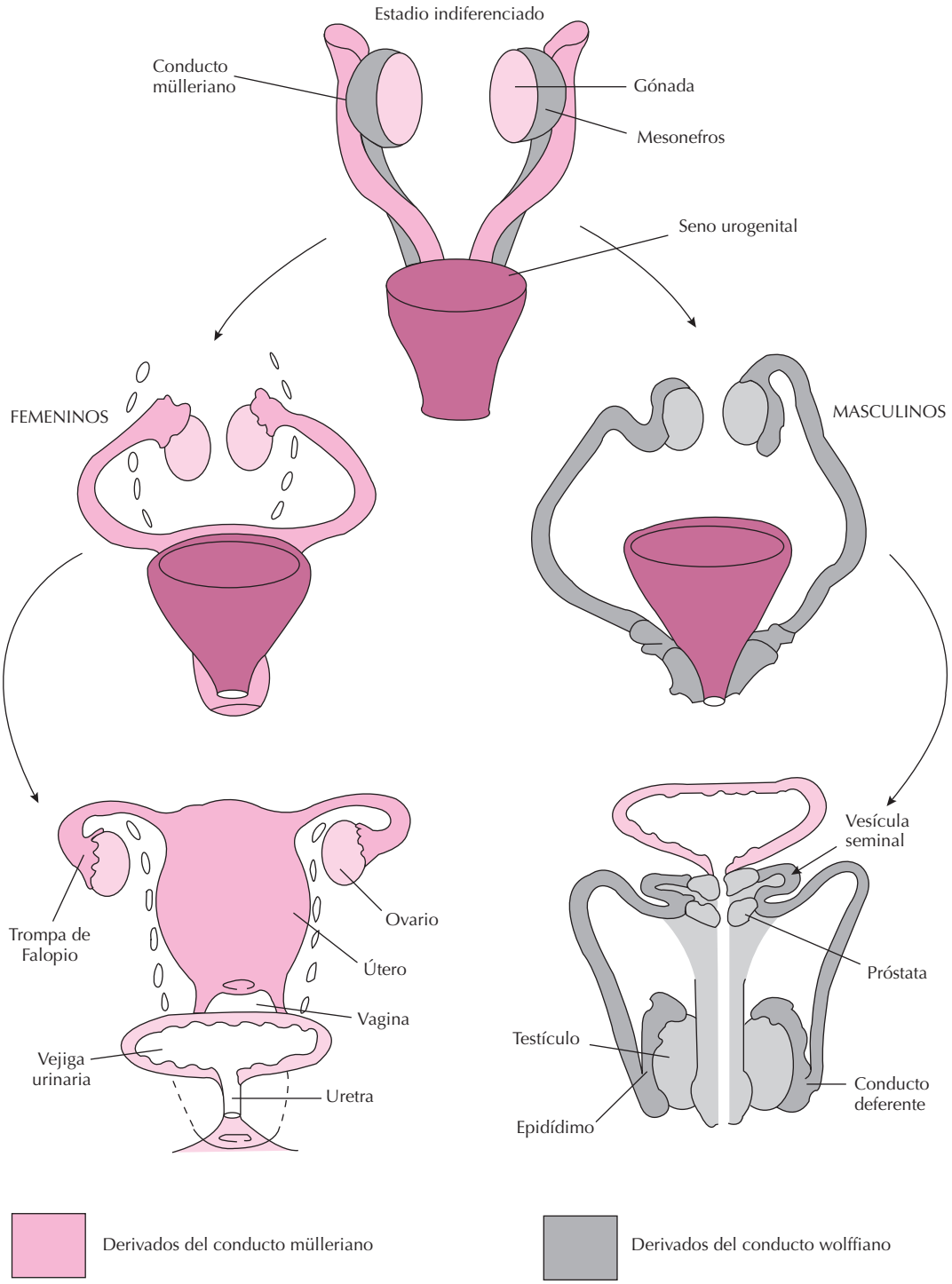


Figura 78.1. Desarrollo de los genitales internos a partir de estructuras indiferenciadas.

Müller y que desembocan en el seno urogenital. Los conductos de Wolff, bajo la influencia de la testosterona, serán el origen de los genitales internos masculinos, mientras que los de Müller, en ausencia de hormona antimülleriana (AMH, *anti-Müllerian hormone*), serán el origen de los genitales internos femeninos (Fig. 78.1).

Al mismo tiempo que se produce la formación de los precursores de las gónadas y los genitales internos, el mesénquima de la porción craneal de la membrana cloacal prolifera y origina el tubérculo genital, mientras que las partes laterales a esta proliferación se engruesan y originan las protuberancias y pliegues genitales. La presencia de un

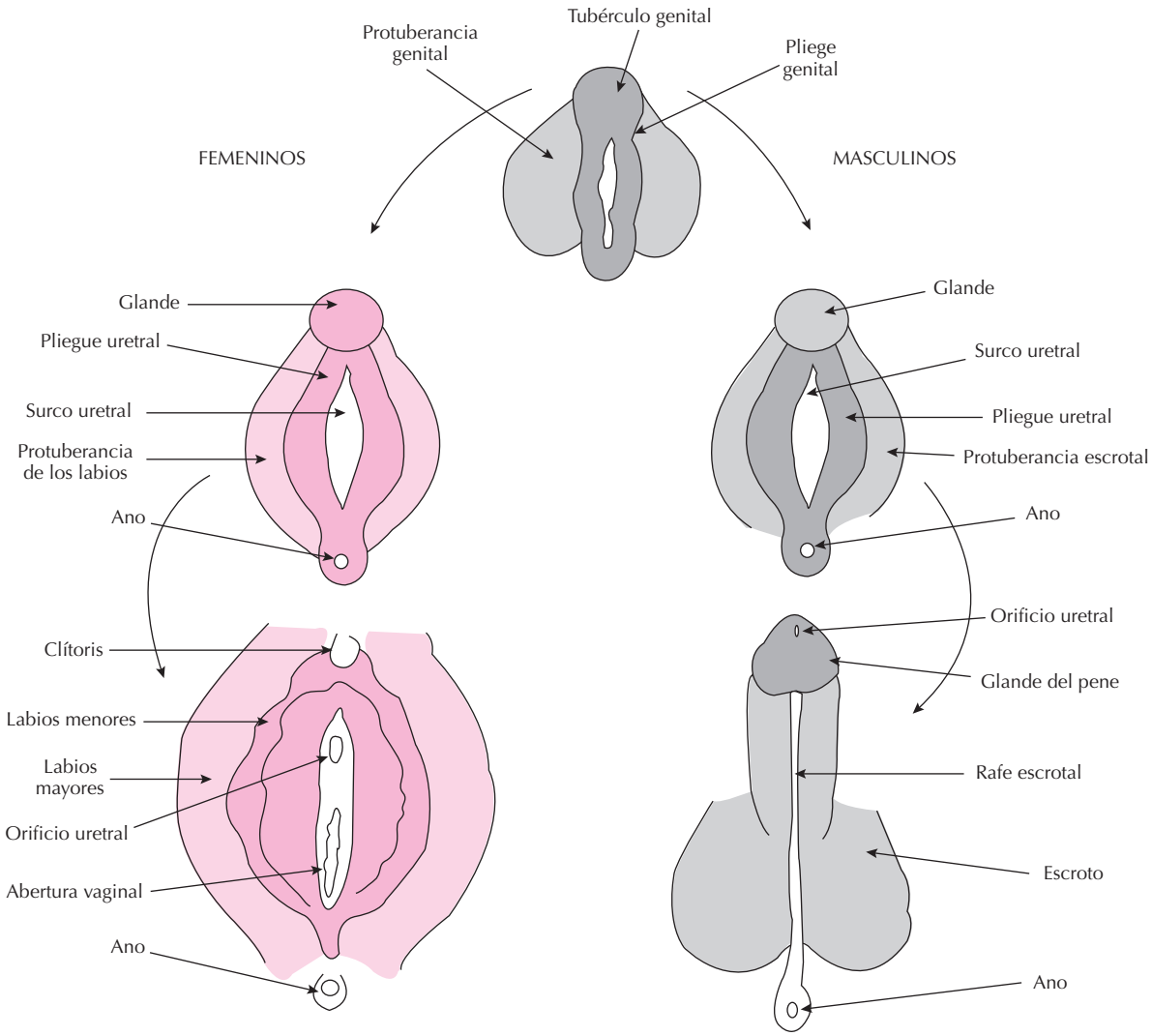


Figura 78.2. Desarrollo de los genitales externos.

metabolito activo de la testosterona (5αDHT) diferenciará estos precursores en sentido masculino y su ausencia permitirá su desarrollo en sentido femenino (Fig. 78.2).

DESARROLLO DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

La adquisición de una correcta función reproductora requiere la acción integrada de un complejo sistema de señales, entre las que desempeñan un papel clave la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) y las propias gonadotropinas LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona foliculoestimulante).

La aparición de los componentes hipotálamo-hipofisarios del eje reproductor ocurre en etapas muy tempranas del desarrollo. En torno al día 30 son identificables las neuronas productoras de GnRH y, al final del tercer mes, aparecen en la hipófisis las células productoras de LH y FSH. Asimismo, en torno al día 90 de gestación son detectables picos de liberación de LH y FSH inducidos por picos de liberación de GnRH.

Hasta el 4°· mes, el SNC del feto y, más concretamente, los núcleos hipotalámicos que intervienen en el control de liberación de gonadotropinas, no presentan ningún tipo de diferenciación sexual.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL MASCULINA

Diferenciación gonadal: formación de los testículos

La diferenciación de la gónada indiferenciada en testículos viene determinada por una dotación genética 46,XY que se establece en el momento de la fecundación.

La presencia del cromosoma Y determina la diferenciación de las gónadas indiferenciadas en testículos (Tabla

Tabla 78.2. Diferenciación gonadal dependiendo del tipo de cromosomas sexuales y de su número

Sexo cromosómico	Sexo gonadal
X0	Disgenesia gonadal
XX	Femenino (ovarios)
XXX	Femenino (ovarios)
XXX….	Femenino (ovarios)
XY	Masculino (testículos)
XXY	Masculino (testículos)
XXXY	Masculino (testículos)
XX..YY..	Masculino (testículos)

78.2). El cromosoma Y humano presenta 2 brazos (corto y largo) y 3 regiones: a) pseudoautosómica, situada en la extremidad del brazo corto b) eucromática, que comprende el resto del brazo corto, la zona centromérica y la porción proximal del brazo largo y c) heterocromática.

En la zona del brazo corto incluida en la región eucromática se localiza el gen SRY (región del cromosoma Y determinante del sexo), que cuando se expresa codifica una proteína, de 204 aminoácidos, con capacidad de unirse al ADN y que está emparentada con otras moléculas que actúan como reguladores transcripcionales. Se piensa que esta proteína sería el elemento regulador de otros genes cuya expresión determinaría directamente la morfogénesis testicular.

Entre los genes que pudieran estar regulados por esta proteína se ha propuesto al gen que codifica al SF-1 (factor esteroidogénico-1), que controla la activación de enzimas esteroidogénicas implicadas en la síntesis de testosterona y que también ha sido implicado en la inducción del gen que codifica la producción de hormona antimülleriana por las células de Sertoli y en la regulación de la transcripción de la subunidad α de las gonadotropinas en la hipófisis.

Asimismo, se ha propuesto que la proteína codificada por el gen SRY inhibiría la expresión del gen TDF-X (factor determinante del testículo sobre el cromosoma X) que codifica la expresión de una proteína (Z) que actuaría como un represor de la diferenciación testicular. De este modo, la diferenciación gonadal en testículos vendría determinada por la expresión del gen SRY y la inhibición de la expresión del gen TDF-X.

Una vez constituida la gónada indiferenciada por las células germinales, que han migrado desde el saco vitelino y se han diferenciado a espermatogonias, y las células derivadas del mesénquima y del epitelio celómico, la presencia del cromosoma Y, con la consiguiente expresión del gen SRY, induce la diferenciación de la misma hacia la formación de testículos.

La diferenciación gonadal hacia testículos se inicia entre la 6ª. y 7ª. semanas de desarrollo embrionario, cuando, a partir de las células del epitelio celómico, se diferencian las células de Sertoli y se agregan en forma de cordones espermáticos englobando a las espermatogonias.

Las células de Sertoli completan su diferenciación morfológica estableciendo uniones entre las células contiguas y formando membranas basales en la parte exterior de los túbulos. Una vez diferenciadas, inician la síntesis de sustancias clave para el desarrollo del eje reproductor entre las que se encuentran:

- La hormona antimülleriana (AMH): En las células de Sertoli, la expresión, posiblemente inducida por SF-1, de un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 19, induce la síntesis de una glucoproteína de la familia TGF-β (*transforming growth factor*-β, factor de crecimiento transformante), que una vez liberada, se disemina por difusión hasta alcanzar sus células diana en los conductos de Müller. En ellos se une a un receptor de membrana, codificado por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 12, induciendo la destrucción ipsilateral de los mismos; de ahí su denominación de hormona antimülleriana. En el feto masculino, las concentraciones de AMH aumentan progresivamente hasta alcanzar los niveles más altos hacia la mitad de la gestación para ir disminuyendo progresivamente durante el tercer trimestre.
- El factor inhibidor de la meiosis (*meiotic preventing substance*): Las células de Sertoli sintetizan un factor de naturaleza desconocida que, junto con otros, bloquea el inicio de la meiosis en las espermatogonias y establece una clara diferenciación sexual en cuanto al inicio de la formación de los futuros gametos fertilizables en ambos sexos. Las espermatogonias sólo entrarán en meiosis con la llegada de la pubertad 12-14 años después.
- Inhibinas A y B: Las células de Sertoli fetales también producen unas glucoproteínas denominadas inhibinas por su acción inhibidora de la liberación de FSH durante la edad adulta. No se conoce todavía el significado biológico de su producción fetal, aunque se sabe que los niveles circulantes de FSH son menores en los fetos masculinos que en los femeninos durante el 2°. trimestre de la gestación, para posteriormente igualarse en ambos sexos cuando la actividad hormonal del testículo fetal disminuye.

La aparición de los cordones testiculares se consolida entre la 8ª. y la 9ª. semanas y se acompaña de la diferenciación de las células intersticiales en células de Leydig. Estas células empiezan a dividirse de forma muy activa, y alcanzan un máximo entre el tercer y cuarto mes de gestación para ir declinando posteriormente hasta el nacimiento.

Desde el momento de su diferenciación, las células de Leydig, bajo el estímulo de la hCG (*human chorionic gonadotropin*, gonadotropina coriónica humana), inician la síntesis de testosterona, que será la inductora directa, o a través de sus metabolitos, de la diferenciación sexual de los genitales internos y externos y del SNC en sentido

masculino. Los niveles circulantes de testosterona alcanzan en el feto niveles similares a los del hombre adulto entre las 14-18 semanas de gestación, coincidiendo con el mayor número de células de Leydig, y van declinando hasta el momento del nacimiento a medida que las células de Leydig van disminuyendo.

Los testículos, que se han formado en el interior de la cavidad abdominal, en la 26ª semana de gestación descienden por fuera del peritoneo hasta alcanzar las bolsas escrotales. Este recorrido dura de 2 a 3 días, es inducido por la testosterona y está facilitado por el incremento de la presión intraabdominal producido por el crecimiento visceral.

Diferenciación de genitales internos y externos

Hasta el inicio de la 6ª semana de gestación, en un embrión diferenciado cromosómica y gonadalmente en sentido masculino, coexisten el seno urogenital y los conductos de Wolff y de Müller. Poco después de formarse los cordones espermáticos entre la 6ª-7ª semanas, las células de Sertoli comienzan a sintetizar AMH que, una vez liberada, llega por difusión hasta sus receptores específicos localizados en los conductos de Müller e induce la destrucción de los mismos.

A la vez que esto ocurre, la testosterona, que comienza a ser sintetizada por las células de Leydig, interacciona en los conductos de Wolff con sus receptores específicos (codificados por un gen localizado en el cromosoma X) y produce la diferenciación de los mismos en sentido masculino. La testosterona, actuando sobre las porciones superiores de los conductos de Wolff, hace que éstas se enrollen y den lugar a la formación de los epidídimos; actuando sobre las porciones centrales induce la formación de los conductos deferentes y actuando sobre las porciones inferiores determina el desarrollo de las vesículas seminales. La acción de la testosterona sobre el seno urogenital induce asimismo el desarrollo de la próstata y la uretra prostática (Fig. 78.1).

Es importante hacer notar que si en la 10ª semana de gestación no ha existido una estimulación androgénica adecuada, se inicia la regresión espontánea e irreversible de los conductos de Wolff. Una adecuada estimulación androgénica requiere no sólo la producción de testosterona, sino también la presencia de receptores para la misma. La ausencia de éstos determina la aparición del síndrome del testículo feminizante, en el que se produce la regresión simultánea de los conductos de Wolff y de Müller y la feminización del seno urogenital.

Al mismo tiempo que se produce la masculinización de los genitales internos, los precursores de los genitales externos sufren una serie de modificaciones que los diferencia en sentido masculino. Esta masculinización no se debe a la acción directa de la testosterona sobre los precursores, sino que requiere su metabolización, por el enzima 5α-reductasa, a dihidrotestosterona (DHT) (Fig. 78.3).

Por acción de la DHT, los pliegues uretrales se fusionan y elongan para formar la uretra peneana y el pene, el tubérculo genital forma el glande y las protuberancias genitales dan lugar al escroto. Al igual que en el caso de la formación de los genitales internos, la diferenciación de los genitales externos en sentido masculino requiere la interacción de la DHT con los precursores indiferenciados antes de la 10ª semana de gestación (Fig. 78.2).

Diferenciación del SNC

Hasta el 4° mes de desarrollo intrauterino, el SNC del feto permanece sexualmente indiferenciado. A partir de este momento, y hasta el 7° mes de desarrollo, la exposición de este sistema a altos niveles de estrógenos (procedentes de la aromatización intraneuronal de la testosterona producida por el testículo fetal) produce la diferenciación sexual del mismo en sentido masculino.

Entre las múltiples diferenciaciones sexuales que se producen en el SNC (redes neuronales implicadas en los patrones de comportamiento sexual, mayor o menor desarrollo de núcleos y conexiones entre los mismos, patrones de actividad eléctrica neuronal, lateralización de funciones, etc.) se produce la diferenciación de los núcleos hipotalámicos involucrados en el control de la función reproductora. En el hipotálamo, estos núcleos se localizan en el área preóptica y en el hipotálamo ventromedial, y sus neuronas tienen la capacidad de aromatizar la testosterona a estrógenos.

A partir del 4° mes de desarrollo y hasta el 7°, la aromatización de la testosterona a estrógenos en las neuronas de los núcleos preóptico y supraquiasmático, en el área preóptica y los núcleos ventromedial y arcuato en el hipotálamo ventromedial, los organizará en sentido masculino, lo que determinará, tras la llegada de la pubertad, la aparición de un patrón tónico de liberación de GnRH y gonadotropinas responsable de la producción continua de gametos fertilizables por el testículo y, por tanto, la diferenciación de estos núcleos dotará al varón de una capacidad reproductora continua durante el período fértil, en clara diferencia con lo que ocurre en las mujeres.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL FEMENINA

Diferenciación gonadal: formación de ovarios

La diferenciación de la gónada indiferenciada en ovarios viene determinada por una dotación genética 46,XX, que se establece en el momento de la fecundación. Aunque clásicamente se considera que la ausencia del cromosoma Y, y por tanto del gen SRY, es condición necesaria para la diferenciación ovárica, no es condición suficiente, y en esta diferenciación debe participar la expresión coordinada de distintos genes localizados tanto en el cromosoma X como, muy probablemente, en autosomas (Tabla 78.2).

Un posible gen participante en la diferenciación del ovario sería el gen TDF-X, que codifica la expresión de una proteína que actuaría como un represor de la diferen-

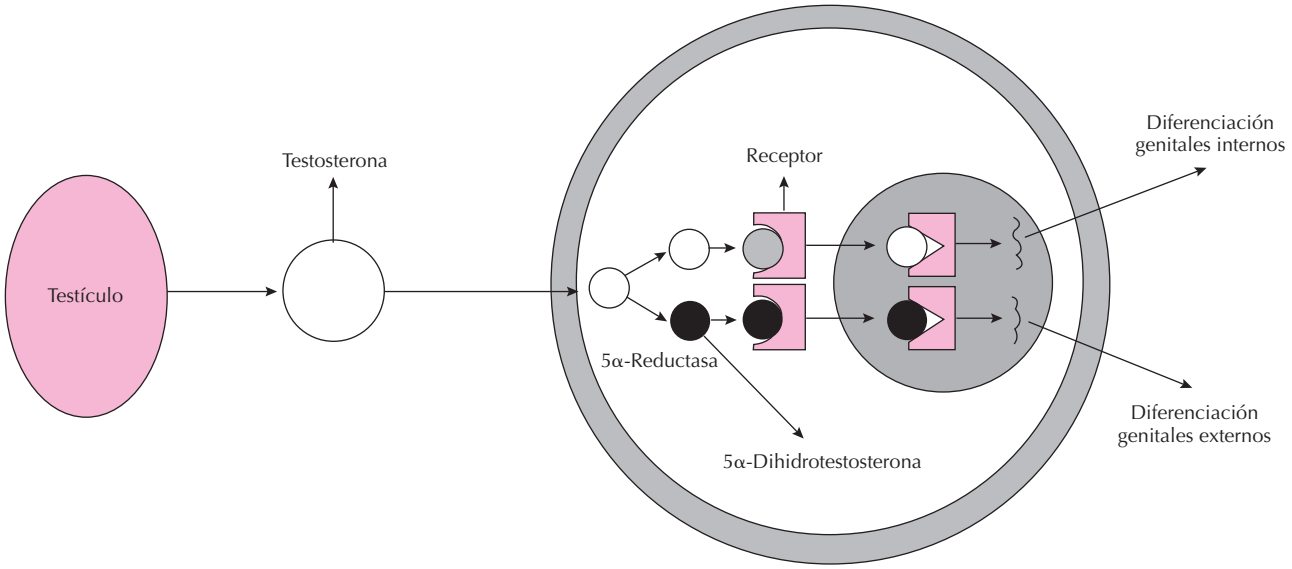


Figura 78.3. Mecanismo de acción de los andrógenos.

ciación testicular. De este modo, la diferenciación gonadal hacia ovarios vendría determinada por la ausencia del gen SRY y la expresión del gen TDF-X.

La diferenciación morfológica del ovario sólo comienza a ser evidente a partir de la 10ª. semana de desarrollo embrionario, cuando las células procedentes del epitelio celómico invaden el parénquima y dan lugar a los cordones sexuales primarios que forman una red ovárica rudimentaria que poco después degenera.

En la 12ª. semana de desarrollo embrionario, desde el epitelio superficial del ovario se produce una segunda oleada de células procedentes del epitelio celómico que forman los cordones sexuales corticales, a los que se incorporan las células germinales que se han diferenciado en oogonias. En este momento, las células procedentes del epitelio celómico se diferencian en las llamadas células foliculares o de la granulosa, que comienzan a sintetizar grandes cantidades de AMPc.

Las oogonias, a diferencia de lo que ocurre con las espermatogonias, por la acción de factores hasta ahora desconocidos, a las 12-13 semanas de gestación inician la meiosis, que queda detenida en diplotene por la acción del AMPc producido por las células granulosas. Las oogonias detenidas en meiosis reciben el nombre de oocitos primarios.

La disgregación de los cordones corticales en cúmulos celulares dispuestos en una capa única en torno a los oocitos primarios constituirá el folículo primordial, que permanecerá como tal hasta ser reclutado por la FSH en alguno de los ciclos que se inician a partir de la llegada de la pubertad.

Al comienzo del 4°. mes se diferencian en el ovario fetal 3 zonas: una zona superficial, donde existen algunas oogonias en fase de proliferación, una zona media, en la que hay oocitos en el comienzo de la profase meiótica con gran cantidad de tejido de sostén; y una zona profunda, igual a la anterior, en la que el tejido de sostén es más laxo. Al comenzar el 5°. mes, la zona más superficial del ovario ya no tiene oogonias, sino oocitos que han empezado la foliculogénesis, y las zonas profundas ya contienen abundantes folículos primordiales, de los que en el momento del nacimiento habrá, aproximadamente 1.5 millones.

Junto con el desarrollo cortical, la médula de la gónada indiferenciada involuciona y se produce la diferenciación de células del mesénquima en células intersticiales o de la teca. En términos morfogenéticos, la formación del ovario se completa en torno al 6°. mes de desarrollo intrauterino.

Aunque morfológicamente el ovario no está ultimado hasta el 6°. mes, la capacidad de producción de estrógenos por éste se inicia entre la 8ª.-10ª. semanas, y es independiente de las gonadotropinas hipofisarias. La acción fisiológica de estos estrógenos permanece bastante desconocida, pero se reconoce la importancia de su acción en la determinación sexual del SNC en sentido femenino, e incluso se piensa que pueden ser de importancia en la propia morfogénesis ovárica.

Diferenciación de genitales internos y externos

A partir del 3er. mes de desarrollo intrauterino, en un feto diferenciado cromosómica y gonadalmente en sentido femenino, la ausencia de testosterona produce la degeneración de los conductos de Wolff. En ese momento, en el conducto de Müller se identifican 3 porciones: a) porción craneal, de disposición vertical y abierta a la cavidad celómica, b) porción media, de disposición horizontal y c) por-

ción caudal, de disposición vertical, que se fusiona con la del lado opuesto para desembocar en el seno urogenital.

Al producirse el descenso del ovario y sin ningún tipo de estímulo conocido procedente del mismo, las porciones cefálicas de los conductos de Müller dan lugar a las trompas de Falopio, y los orificios craneales abiertos a la cavidad celómica persisten como las fimbrias de la misma, las porciones mediales forman el útero y las caudales se funden para formar el tercio superior de la vagina. El seno urogenital será el origen de los dos tercios inferiores de la misma. El conjunto constituye los genitales internos femeninos y, aunque su diferenciación no parece estar mediada por el ovario del feto, sí se sabe que es inducida por los estrógenos de origen materno y placentario.

Al mismo tiempo que se produce la diferenciación de los genitales internos y, asimismo, sin ningún tipo de estímulo conocido procedente del ovario fetal, los precursores de los genitales externos se diferencian en sentido femenino. Bajo el estímulo de los estrógenos maternos y placentarios y en ausencia de testosterona, se produce un crecimiento limitado del tubérculo genital, lo que da lugar a la formación del clítoris, y el desarrollo de los pliegues y protuberancias genitales, lo que dará lugar a los labios menores y mayores, respectivamente.

Diferenciación del SNC

Hasta el 4°· mes de desarrollo intrauterino, el SNC del feto permanece sexualmente indiferenciado. A partir de este momento y hasta el 7°· mes de desarrollo, la exposición de este sistema a bajos niveles de estrógenos procedentes del ovario fetal produce la diferenciación sexual del mismo en sentido femenino.

La acción de bajos niveles de estrógenos sobre las neuronas de los núcleos ventromedial y arcuato en el hipotálamo ventromedial y los núcleos preóptico y supraquiasmático en el área preóptica, los diferenciará en sentido femenino, y ello determinará, tras la llegada de la pubertad, la aparición de un patrón tónico y cíclico de liberación de GnRH y gonadotropinas que será responsable de la liberación cíclica de gametos fertilizables por el ovario y, por tanto, la diferenciación de estos núcleos dotará a la mujer de una capacidad reproductora discontinua durante el período fértil, en clara diferencia con lo que ocurre en los varones.

DIFERENCIACIÓN PSICOSEXUAL

La diferenciación psicosexual humana se expresa en varias categorías, independientes entre sí y, en algunos casos, sin parangón en el reino animal. Entre estas categorías se incluyen:

- Identidad de género: Hace referencia a la identificación propia como hombre o mujer. Hay datos experimentales que indican que no está determinada por la acción de las hormonas gonadales durante el desarrollo intrauterino, sino que es un proceso que se desarrolla durante los primeros años de vida y es dependiente del aprendizaje. Con la llegada de la pubertad, el incremento de la actividad gonadal refuerza la identidad de género.
- Orientación genérica: Hace referencia a la elección de compañero sexual y, aunque algunos autores consideran que está determinada por la acción de las hormonas gonadales durante el período fetal, hoy día no están claros los mecanismos que la determinan.
- Comportamiento genérico: Hace referencia al despliegue de conductas consideradas socialmente como idóneas para uno u otro sexo (aspecto personal, tipo de actividades y aficiones, actitudes, etc.). Basándose en algunos datos experimentales, numerosos autores señalan que este comportamiento viene determinado por la acción de las hormonas gonadales durante el período fetal.
- Habilidades dimórficas: Hace referencia a la diferenciación sexual encontrada en cuanto a la adquisición de ciertas habilidades como verbalización, orientación espacial, manejo numérico, etc. El cerebro de hombres y mujeres difiere en sus patrones de asimetría. Los datos neurológicos indican que en varones hay una clara asociación entre funciones cognoscitivas y áreas cerebrales (funciones verbales/hemisferio izquierdo; funciones no verbales/hemisferio derecho), mientras que en las mujeres esta asociación es muy débil, indicando que el cerebro femenino es funcionalmente menos asimétrico que el de los varones. Se desconoce el papel de las hormonas gonadales durante el desarrollo intrauterino en el establecimiento de estas diferencias.

DESARROLLO DE LAS FUNCIONES REPRODUCTORAS

El desarrollo de las funciones reproductoras en ambos sexos es un proceso que se extiende desde la ontogénesis del sistema hipotálamo-hipófisis-gónada y su diferenciación sexual en el feto hasta la adquisición de la capacidad reproductora tras la llegada de la pubertad. Es altamente complejo y en él intervienen como factores clave el hipotálamo (GnRH), la hipófisis (LH y FSH) y las gónadas (esteroides y péptidos). Culmina, tras la llegada de la pubertad, con la obtención de gametos fertilizables durante todo el período fértil.

El desarrollo de las funciones reproductoras se produce mediante cambios sucesivos y secuenciales que, por motivos didácticos, suelen agruparse en períodos que abarcan desde el nacimiento hasta la adolescencia. Un resumen de estos cambios está reflejado en la Tabla 78.3.

Período fetal y neonatal

Durante el período embrionario se diferencian las neuronas hipotalámicas productoras de GnRH, las células

Tabla 78.3. Ontogenia del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

Período embrionario
- Aparición de las neuronas productoras de GnRH el día 30 posfecundación.
- Aparición de los precursores indiferenciados de gónadas y genitales al inicio del 1er mes.
- Diferenciación sexual de gónadas y genitales.
- Aparición de las células gonadotropas hipofisarias.
- Pulsos de liberación de GnRH a partir del día 80.

Período fetal
- Establecimiento de las conexiones anatómicas y funcionales de los componentes del eje hipotálamo-hipófisis-gónada.
- Pulsos de liberación de GnRH y gonadotropinas a partir del día 90.
- Maduración de los sistemas de retroalimentación negativa de los esteroides gonadales sobre GnRH y gonadotropinas.
- Diferenciación sexual del SNC.
- Descenso de las gónadas desde su lugar de origen.
- Inhibición progresiva del funcionamiento del eje reproductor a medida que se incrementan los niveles circulantes de hCG y estrógenos de origen placentario a lo largo de la gestación.

Período neonatal
- Incremento de la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal por el cese brusco de la retroalimentación negativa que ejercían la hCG y los estrógenos de origen placentario.

Período infantil
- Disminución de la actividad del eje reproductor por el efecto combinado del incremento de señales inhibidoras procedentes del SNC y de la disminución de la sensibilidad de las células gonadotropas al GnRH.
- Inicio de la diferenciación psicosexual.

Período juvenil
- Incremento de la inhibición del eje reproductor debido al incremento de la sensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario al efecto inhibidor de los esteroides gonadales.
- Niveles circulantes de gonadotropinas y esteroides sexuales prácticamente indetectables.

Período prepuberal
- Incremento de la tasa de crecimiento corporal debido al incremento de la liberación de GH.
- Aumento del peso corporal.
- Activación de la actividad sintética adrenal. Aparición de vello pubiano.
- Activación del eje tiroideo. Aumento del metabolismo basal y de los requerimientos energéticos.
- Activación progresiva, en principio nocturna, del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal por la disminución progresiva de la inhibición que sobre él ejerce el SNC y por la pérdida paulatina de la sensibilidad de GnRH y gonadotropinas al efecto inhibidor de los esteroides gonadales.

Período puberal
- Activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Altos niveles circulantes de gonadotropinas y esteroides gonadales.
- Desarrollo de las mamas en las adolescentes e incremento del volumen testicular en los adolescentes.
- Establecimiento de la retroalimentación positiva entre estrógenos y LH en las adolescentes.
- Inicio de la producción de gametos fertilizables por las gónadas.
- Inicio de las menstruaciones en las adolescentes y de eyaculaciones en los adolescentes.
- Crecimiento de los genitales internos y externos.
- Desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.
- Distribución sexo-dependiente de los depósitos grasos y del vello axilar y pubiano.

gonadotropas hipofisarias productoras de LH y FSH y las gónadas.

Al inicio del período fetal, las gónadas, estimuladas por la hCG de origen placentario, inician una intensa actividad que culmina con la diferenciación de las células germinales en espermatogonias y oocitos primarios y con la producción de hormonas esteroideas y proteicas que diferencian los genitales internos y externos del feto y los núcleos hipotalámicos implicados en el control de la liberación de gonadotropinas. Durante este período también se establecen las relaciones funcionales entre el hipotálamo, la hipófisis y las gónadas.

En el feto, a partir del tercer trimestre de gestación, los altos niveles circulantes de hCG de origen placentario y de esteroides de origen placentario y los producidos por la gónada fetal frenan el eje hipotálamo-hipofisario, con el consiguiente descenso de gonadotropinas, lo que induce una clara inhibición del desarrollo gonadal y de la síntesis de hormonas por las mismas hasta el momento del nacimiento.

Tras el nacimiento se produce una brusca disminución de los niveles circulantes de hCG y esteroides de origen placentario y el incremento de la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH liberada de forma pulsátil. Ambos efectos combinados originan fuertes descargas episódicas de gonadotropinas hasta los 6 meses de vida en los niños y durante el 1er. año de vida en las niñas, así como un incremento de los esteroides gonadales circulantes.

Período infantil

Después del primer año de vida y hasta los 5-7 años se produce una intensa inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Esta inhibición se debe al efecto combinado del incremento de señales inhibidoras procedentes del SNC que llegan a las neuronas productoras de GnRH y que producen la disminución de la amplitud y frecuencia de los pulsos de liberación de la hormona y la disminución de la sensibilidad de las células gonadotropas al GnRH. Por ambos mecanismos se produce la disminución de los niveles circulantes de gonadotropinas y esteroides sexuales característicos de este período.

Los bajos niveles de actividad del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal permiten el desarrollo psicosexual de los niños durante este período, en el que son frecuentes las prácticas masturbatorias y de exhibición corporal, muestras de interés por el otro sexo, etc.

Período juvenil

Durante el intervalo de tiempo que va desde los primeros 5-7 años de vida y hasta pocos años antes de la llegada de la pubertad, se produce un incremento de la inhibición del eje reproductor debido a que el efecto inhibidor que ejerce el SNC sobre las neuronas productoras de GnRH se ve potenciado por el incremento de la sensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario al efecto inhibidor de los esteroides gonadales.

La práctica supresión de la actividad del eje reproductor durante este período atenúa el desarrollo psicosexual y una gran parte de la energía de la libido es canalizada en curiosidad intelectual y en el desarrollo de actividades físicas.

Período prepuberal

Hacia los 10 años en las niñas y, 1 ó 2 años después en los niños, tiene lugar una serie de acontecimientos que anticipan la maduración del eje reproductor aunque no estén directamente relacionados con él.

El primer signo es el aumento de la tasa de crecimiento corporal, que pasa de 6 a 9 cm/año en las jóvenes y de 6 a 10.5 cm/año en los jóvenes. Este aumento se debe al incremento de los niveles circulantes del factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1, *insuline-like growth factor*) y es consecuencia del aumento de la producción de hormona del crecimiento que ocurre durante estos años.

El aumento de estatura se acompaña del incremento del peso corporal (a un promedio de 3-3.5 kg/año) y del tejido adiposo. Particularmente en las jóvenes parece necesaria la adquisición de un "peso corporal crítico", esto es, de unas reservas energéticas mínimas, para que se ponga en marcha la activación del eje reproductor.

En estos años se produce, independientemente del grado de maduración del eje reproductor, la activación de las adrenales (adrenarquia) y, como consecuencia, incrementan su producción de andrógenos y estimulan la aparición de vello en pubis y axilas en jóvenes de ambos sexos (Tabla 78.4). El aumento de andrógenos circulantes también estimula la actividad de las glándulas sebáceas y puede contribuir a la aparición del acné juvenil.

En relación con el eje reproductor, de forma lenta y progresiva, se produce, por un lado, la disminución del efecto inhibidor que ejerce el SNC sobre las neuronas productoras de GnRH y, por otro, la disminución de la sensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario al efecto inhibidor de los esteroides sexuales. Esto tiene como consecuencia un aumento, en principio nocturno, de la amplitud y frecuencia de pulsos de GnRH y gonadotropinas, con el consiguiente incremento de la liberación de esteroides sexuales por la gónada. El incremento de los niveles circulantes de estrógenos en las jóvenes induce el inicio del desarrollo y crecimiento de las mamas (telarquia), en tanto que el incremento de testosterona en los jóvenes induce el aumento del volumen testicular (Tabla 78.3).

Período adolescente: Pubertad

Hay numerosas definiciones de pubertad y, dado que ninguna es totalmente exacta, hemos elegido como ejemplo la de Grumbach (1975), que la define como: "El período de transición entre el estado juvenil y la edad adulta durante el que aparecen los caracteres sexuales secundarios, se estimula el crecimiento adolescente y tienen lugar profundos cambios psicológicos". Todos estos cambios son el resultado de la estimulación de las gónadas por las gonadotropinas hipofisarias y del impresionante incremento de la producción de esteroides sexuales por las mismas, y tienen como finalidad la adquisición de la capacidad de procrear.

Tabla 78.4. Modelo de cambios prepuberales en los adolescentes

Manifestación puberal	Edad media de comienzo	
	Mujeres	Varones
Aumento crecimiento corporal	10.0	12.0
Desarrollo de las mamas	10.7	
Crecimiento testicular		11.6
Desarrollo vello pubiano	11.7	12.5
Menarquia	12.6	
Inicio eyaculaciones		13.4

En la práctica diaria, la palabra pubertad se usa para designar un punto arbitrario en el proceso ininterrumpido de la maduración sexual y que en las adolescentes se corresponde con la aparición de la primera menstruación (menarquia) entre los 11-15 años, y en los adolescentes con la aparición de las primeras eyaculaciones nocturnas entre los 13-14 años. Existe una amplia variación individual en cuanto a la edad de llegada de la pubertad, pero por regla general, ésta tiene lugar antes en las adolescentes. Se admite como pubertad precoz en las jóvenes el crecimiento de las mamas antes de los 8 años y, en los jóvenes, el crecimiento de los testículos antes de los 9 años. Entre los factores que contribuyen a esta variabilidad, algunos desconocidos, los más importantes son los factores genéticos, aunque también está demostrada la participación de determinantes ambientales, como las horas de luz solar, la disponibilidad de reservas energéticas, la exposición a disruptores endocrinos ambientales, etc.

Durante la pubertad los cambios endocrinos son muy numerosos, pero afectan fundamentalmente al eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, que se va activando de forma paulatina hasta alcanzar los niveles de actividad propios de la edad adulta. La activación del eje reproductor se produce por el efecto combinado de la pérdida de la inhibición que el SNC estaba ejerciendo sobre el mismo y la disminución intensa del efecto inhibidor que sobre él ejercen los esteroides gonadales.

Con la llegada de la pubertad, los picos nocturnos de liberación de GnRH se extienden a lo largo de todo el día y se va estableciendo el patrón pulsátil de liberación de la hormona propio del período adulto y que viene a ser de un pulso cada 90 minutos. El aumento de la liberación de GnRH induce un incremento de la liberación de gonadotropinas que se ve potenciado por el incremento de la respuesta de las células gonadotropas hipofisarias a la GnRH y por la pérdida de sensibilidad de éstos al efecto inhibidor de los esteroides gonadales. Los altos niveles circulantes de gonadotropinas y el aumento de la sensibilidad gonadal a las mismas producen un espectacular incremento de la actividad gonadal. Por un lado, las gónadas incrementan la síntesis de hormonas y, con ello, la aparición de los caracteres sexuales secundarios y el desarrollo del aparato genital y, por otro, ponen en marcha la formación de gametos fertilizables y, con ello, dotan al individuo de la capacidad de procrear.

En las adolescentes, con la llegada de la pubertad se produce también una retroalimentación positiva entre los estrógenos y la LH en un momento de la foliculogénesis en el que el brusco incremento de LH rompe el folículo de De Graaf y permite la salida del gameto fertilizable. Este efecto de retroalimentación positiva entre estrógenos y LH es exclusivo de la mujer, y los circuitos neuronales involucrados en el mismo se diferencian sexualmente durante el desarrollo intrauterino. La adquisición de este mecanismo es condición indispensable para que se produzca la primera ovulación y, por lo tanto, la menarquia, que es el evento escogido como punto arbitrario de inicio de la pubertad en las adolescentes.

El incremento de la actividad gonadal produce el aumento de los niveles circulantes de esteroides gonadales y, con ello, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Este desarrollo se inicia con el crecimiento de las mamas en las jóvenes y el aumento del volumen testicular en los jóvenes, y se sigue en ellas del crecimiento de los ovarios, el útero, la vagina, y los genitales externos, y en ellos, del crecimiento de los testículos y de los genitales internos y externos. Junto con el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, el incremento de los niveles de esteroides gonadales circulantes refuerza la diferenciación psicosexual del individuo.

Junto con los evidentes cambios morfológicos del aparato reproductor, la llegada de la pubertad produce además un espectacular incremento del crecimiento corporal y una distribución sexo-dependiente de los depósitos de grasa y de vello del organismo, lo que, en su conjunto, proporciona al adolescente una nueva imagen. Este hecho, unido al incremento de la libido y de los impulsos sexuales debido al efecto de los esteroides gonadales sobre el SNC, tiende a favorecer los bruscos cambios de humor y el descontento típico de los adolescentes.

Todos estos cambios que ocurren durante la pubertad y a los que hemos hecho referencia se establecen progresivamente y, al igual que es difícil determinar qué evento marca el inicio de la pubertad, el final de la misma tampoco está claramente delimitado, y varía de acuerdo con los criterios físicos, mentales, emocionales, sociales o culturales que definen al hombre adulto.

BIBLIOGRAFÍA

Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 1990; 452-458.

Camerino G. Region of the X chromosome in the testis determination. *Cell* 1993; 1019.

Cañete R, JIménez L. Ontogenia y diferenciación gonada. En: *Gónadas*. Ed. McGraw-Hill/Interamericana, 2001; 1-19.

Carlson BM. *Embriología humana y biología del desarrollo*. 2ª ed. Madrid, Harcourt S.A., 2000.

Clavero-Núñez JA. El síndrome del testículo feminizante. En: Botella Llusiá J, Fernández de Molina A. *Evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*. Díaz de Santos, 1998; 53-60.

Frisch R E. Body fat, menarche, fitness and fertility. En: *Adipose tissue and reproduction*. Basilea, Karger, 1990.

García-Segura LM. Mecanismos celulares en la diferenciación sexual cerebral. En: Botella Llusiá J, Fernández de Molina A. *Evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*. Díaz de Santos, 1998; 53-60.

Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML. *Control of the onset of puberty*. USA, Williams & Wilkins, 1990.

Levine JE. GnRH pulse generador. En:Knobil E, Neill JD. *Enciclopedia of reproduction*. San Diego, Academic Press, 1998; 478-483.

Moguilevsky JA, Feleder C. Pubertad. En: Tresguerres JAF *et al*. *Tratado de endocrinología básica y clínica*. Síntesis, 2002; 313-336.

Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: Variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocrine Reviews* 2003; 668-693.

Plant TM. Neuroendocrine basis of puberty in the monkey and human. En: Rolland R *et al*. *Neuroendocrinology of Reproduction*. Elsevier, 1987.

Puerta-Fonolla AJ. Desarrollo de las gónadas. En: Botella Llusiá J, Fernández de Molina A. *Evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*. Díaz de Santos, 1998; 25-48.

Sáez JM. Leydig cells: endocrine, paracrine and autocrine regulation. *Endocrine Reviews* 1994; 575-626.

Tena-Sempere M, Aguilar E, Pinilla L. Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En: *Gónadas*. Ed. McGraw-Hill/Interamericana, 2001; 21-42.

Vaticón MD, Álvarez B. Fisiología y fisiopatología de la diferenciación sexual. En: Tresguerres JAF *et al Tratado de endocrinología básica y clínica*. Síntesis, 2002; 263-289.

Capítulo 79

Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico

Jesús A.F. Tresguerres y Carmen Castillo

- Introducción
- Anatomía funcional
- Biosíntesis de las hormonas sexuales en el ovario
- Regulación de la función ovárica
- Ciclo menstrual
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Los ovarios humanos son dos cuerpos ovalados que después de la pubertad tienen unas dimensiones del orden de 4 × 3 × 1 cm, y se encuentran alojados en la pelvis fijados a la superficie posterior del ligamento ancho por medio de un pliegue peritoneal denominado mesovario. Su aporte nervioso, vascular y linfático ocurre precisamente a través del mesovario, que juntamente con otras estructuras fibromusculares, mantienen el ovario en posición a la entrada de las trompas de Falopio y unido al útero. Su peso total combinado oscila alrededor de los 15 g (Fig. 79.1).

Después del quinto mes de vida fetal, el ovario presenta ya tres regiones distintas perfectamente estructuradas: una médula central, un córtex externo y un hilio interno en el punto de anclaje del ovario con el mesovario. La médula está compuesta por una colección celular heterogénea, el córtex está formado por células germinales (oocitos) rodeados de complejos celulares inmersos en el estroma formando los folículos ováricos, recubiertos por un epitelio celómico denominado epitelio germinal. El hilio contiene nervios, vasos sanguíneos y linfocitos, tejido conectivo de sostén y algunas células esteroidogénicas denominadas células hiliares. De todas estas regiones, es el córtex ovárico el más importante y donde va a ocurrir la mayoría de los cambios asociados con el normal funcionamiento de esta gónada (Fig.79.2). Dentro de esta región destacan como estructuras fundamentales los folículos ováricos, cuya organización y componentes van a sufrir toda una serie de cambios coincidentes con el grado de diferenciación y desarrollo de los oocitos contenidos en su interior. Estos cambios están íntimamente relacionados con la doble misión de los ovarios. Por un lado, serán los responsables de la secreción de las hormonas femeninas una vez transcurrida la pubertad y, por el otro, serán también los encargados de proporcionar los gametos femeninos, los óvulos, para su potencial fecundación.

ANATOMÍA FUNCIONAL

Oogénesis

Las células germinales femeninas derivan de las oogonias, que proceden a su vez de células progenitoras que aparecen en la pared del saco vitelino cerca del extremo caudal del embrión alrededor de la 3ª. semana de gestación. Estas células migran activamente a través de los tejidos embrionarios y alcanzan la cresta genital, donde se dividen activamente y dan lugar a las oogonias en la 5ª. semana de gestación. Las divisiones persisten en las oogonias y, en el 5°. y 6°. meses de embarazo, los ovarios contienen alrededor de 6 millones de oogonias. A partir del segundo mes de vida fetal algunas oogonias interrumpen sus mitosis y entran en la profase de su primera división meiótica, dando lugar a los oocitos primarios.

En estos oocitos primarios, el núcleo y los cromosomas quedan bloqueados precisamente en la profase de la primera división meiótica hasta el momento de la ovulación, en que se reanuda la meiosis y se elimina el primer corpúsculo polar formándose el oocito secundario. Aunque durante estos largos períodos que van desde la formación del oocito primario hasta la ovulación los cromosomas permanecen condensados en el núcleo, estas células, que miden de 10 a 25 μm de diámetro, siguen creciendo y acumulando gran cantidad de citoplasma, llegando en su madurez a medir alrededor de 80 μm. Una vez que el oocito ha completado su desarrollo, el folículo que lo contiene sigue creciendo, de forma que llega a medir de 15 a 20 mm en el momento previo a la ovulación.

Durante la ovulación, el oocito secundario, rodeado de una serie de células, surge del folículo en el momento de su ruptura, entrando en las trompas de Falopio.

Solamente si es fecundado en éstas por un espermatozoide ocurrirá el último paso de la maduración del oocito secundario, con extrusión del 2°. corpúsculo polar y formación del óvulo maduro, que lógicamente es una célula haploide como resultado de las dos divisiones nucleares con solamente una replicación de los cromosomas (Fig. 79.2).

El folículo ovárico

Como hemos visto anteriormente, el proceso de maduración de los oocitos ocurre dentro del córtex ovárico, en unas estructuras especiales denominadas folículos, que van a ser también las encargadas de la producción hormonal. El folículo está formado desde su génesis por una

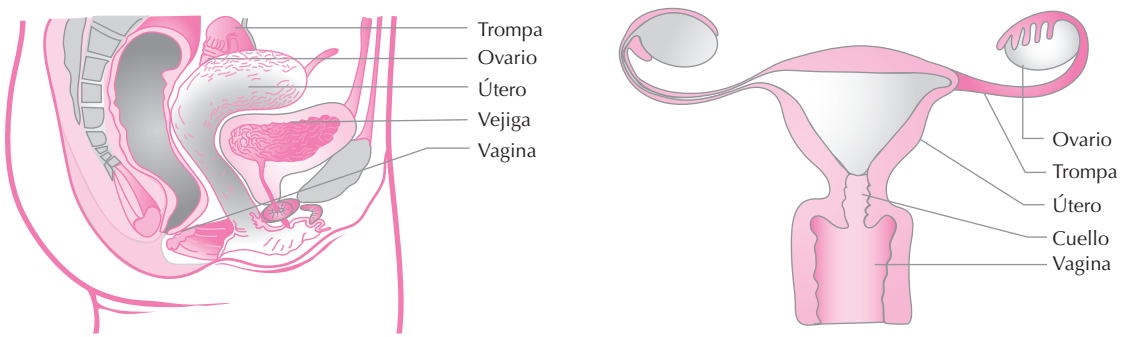


Figura 79.1. Estructura del aparato genital femenino.

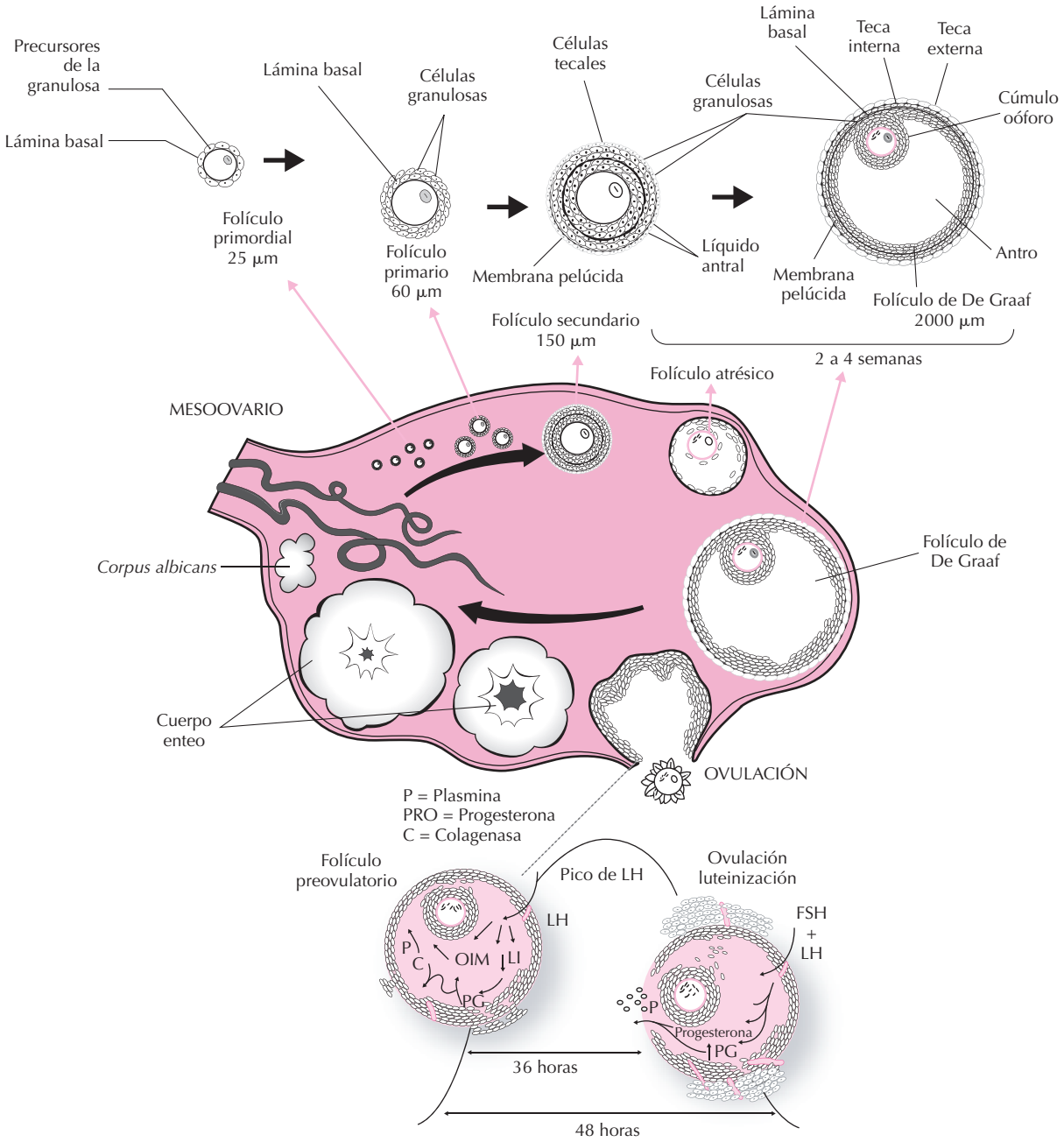


Figura 79.2. Estructura microscópica del ovario. Desarrollo folicular. Ovulación.

capa de células granulosas alargadas que rodean al oocito, y que se encuentran a su vez separadas del estroma adyacente por una lámina basal. El complejo oocito-células granulosas rodeado por la lámina basal se denomina *folículo primordial*. Durante el 5°· y 6°· meses de gestación, algunos de estos folículos primordiales inician su maduración, transformándose las células granulosas alargadas precursoras en una capa única de células cuboideas maduras, que comienzan a dividirse. Estos folículos, denominados "primarios", comienzan a incrementar sus capas celulares granulosas, aumentando su tamaño. Estas células secretan mucopolisacáridos, que dan lugar a una capa translúcida que rodea al oocito y que se denomina "membrana pelúcida". A través de ella, las células de la granulosa emiten prolongaciones citoplasmáticas a través de las cuales mantienen estrecho contacto con la membrana del oocito a través de *gap junctions*.

Una vez que comienza la proliferación de las células granulosas en los folículos primarios, pueden también observarse cambios en las células del estroma cortical por fuera de la lámina basal, que dan lugar a la aparición de una serie de capas concéntricas de células alargadas deno-

minadas *células tecales*. Las células tecales alargadas más cercanas a la lámina basal se van transformando en células epitelioides y dan lugar a la *teca interna*. Las células tecales más periféricas mantienen su estructura alargada y se unen a las células del estroma dando lugar a la *teca externa*.

A medida que va produciéndose el crecimiento y proliferación de las células granulosas y tecales, el folículo va aumentando notablemente su tamaño, y cuando éste llega a las 200 μm, empiezan a aparecer cúmulos de líquido entre las células de la granulosa, que van confluyendo a la vez que aumentan de tamaño y dan lugar a una cavidad central llena de líquido denominada *antro*.

Esta formación transforma el folículo primario en un *folículo de De Graaf* (Fig. 79.2), en el que el oocito ocupa una posición excéntrica rodeado de dos o tres capas de células granulosas, dando lugar al denominado "cúmulo oóforo", que está unido al resto de las células granulosas por uno de sus lados.

Desarrollo folicular

En la mujer adulta (entre la época puberal, alrededor de los 12-13 años, y la menopausia, entre los 45-50 años) ocurre mensualmente una serie de cambios hormonales que culminan con la liberación por parte del ovario de un óvulo fecundable en lo que constituye el ciclo menstrual ovulatorio normal.

En los ovarios, en el momento del nacimiento, hay aproximadamente dos millones de folículos primordiales. Entre la época del nacimiento y la pubertad, que comienza aproximadamente a los 12 ó 13 años, gran parte de dichos folículos primordiales sufre un proceso de atrofia, de forma que solamente unos 400 000 gametos están presentes en el ovario de la mujer que comienza su vida fértil. De éstos, solamente alrededor de 400 van a tener la oportunidad de madurar completamente y de pasar a las trompas de Falopio y al útero, donde serán potencialmente fecundables, mientras que el resto también va a sufrir un proceso de atresia.

Un número considerable de folículos de los existentes en el ovario a partir de la pubertad inician su desarrollo cada mes, aumentando el número de células epiteliales que rodean el oocito y desarrollándose en algunos una cavidad rellena de líquido folicular. Sin embargo, solamente uno será capaz de madurar totalmente (folículo de De Graaf), haciendo perfectamente visibles todas sus estructuras: una teca externa, una teca interna, varias capas de células de granulosa y un cúmulo oóforo donde se reconoce el oocito rodeado de las células granulosas (la corona radiada) y de la membrana pelúcida. Solamente el folículo de De Graaf será el que, al romperse, libere al oocito junto con la corona radiada a la cavidad abdominal. De allí será captado por las fimbrias de la trompa ipsilateral y transportado al interior del útero. A partir de los restos foliculares hemorrágicos que quedan en el ovario, se va a producir una transformación de las células, formándose el *cuerpo lúteo*, que será el responsable de la secreción hormonal en la segunda fase del ciclo.

El número de folículos que comienzan el crecimiento en cada ciclo depende, probablemente, del tamaño del *pool* residual de los folículos inactivos. En el proceso de reclutamiento folicular juegan un papel fundamental las gonadotropinas, siendo necesarios niveles elevados de hormona foliculoestimulante (FSH) junto con unos niveles permisivos de hormona luteinizante (LH).

Ovulación

Una vez conseguida la maduración total del folículo de De Graaf, se va a producir su ruptura con liberación del oocito contenido en su interior juntamente con el cúmulo oóforo que lo rodea. La ruptura de la membrana folicular parece ocurrir por acción de un activador del plasminógeno presente en el líquido folicular, que catalizaría la conversión del plasminógeno en plasmina, enzima proteolítica capaz de romper la membrana basal, y que actuaría sobre el tejido conectivo de la teca, aunque otros autores lo cuestionen. El proceso de la ruptura folicular podría estar mediado también por una especie de "reacción inflamatoria" local dependiente de histamina, por colagenasas o por la contractura folicular inducida por prostaglandinas.

Cuerpo lúteo

Tras la ruptura del folículo, tanto los capilares como los fibroblastos de la teca interna proliferan y penetran la lámina basal. Las células granulosas murales experimentan cambios morfológicos, que en su conjunto determinan el proceso de *luteinización*. Todas estas células granulosas transformadas, más las células tecales y los vasos, se entremezclan para dar lugar al *cuerpo lúteo*, que será el responsable de la secreción de las hormonas sexuales durante la fase postovulatoria del ciclo.

Normalmente el cuerpo lúteo (CL) de los primates dura alrededor de 14 ± 2 días, transcurridos los cuales regresa espontáneamente, quedando reducido a una cicatriz blanquecina denominada *corpus albicans* (cuerpo blanco), a no ser que se produzca fecundación, en cuyo caso la rápida producción de gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) por el trofoblasto embrionario precursor de la placenta transformaría el cuerpo lúteo menstrual en un cuerpo lúteo gravídico, prolongando y aumentando las secreciones hormonales, especialmente la de progesterona, necesaria para el mantenimiento del embarazo en sus fases más iniciales.

BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS SEXUALES EN EL OVARIO

Las hormonas sexuales femeninas producidas en el ovario son fundamentalmente el *estradiol* y la *progesterona*, aunque también se producen pequeñas cantidades de

estrona, androstendiona, testosterona, 17α-hidroxiprogesterona y varias hormonas no esteroideas, como la inhibina, la relaxina y algunos factores locales. Todos los esteroides ováricos se producen fundamentalmente en las estructuras foliculares y en el cuerpo. Al igual que los producidos en los testículos, en las glándulas suprarrenales o en la placenta, derivan del colesterol, que se obtiene a partir de tres fuentes principales: el colesterol, que circula en la sangre en forma de lipoproteínas, el que se sintetiza *de novo* dentro del ovario a partir de acetilcoenzima A y el que se libera de los ésteres del colesterol almacenados en las gotas lipídicas.

La fuente principal de colesterol utilizado por el ovario deriva de la captación del colesterol lipoproteico, concretamente de las lipoproteínas de baja densidad o LDL. Existen receptores para las LDL en las células ováricas y también hay sistemas enzimáticos capaces de sintetizar el colesterol. El colesterol, independientemente de su origen, se transporta después a las membranas mitocondriales, donde comienza la biosíntesis esteroidea. Este proceso tiene como elemento limitante precisamente la producción de pregnenolona catalizada por el enzima desramificante del colesterol (citocromo P450 CYP desramificante), que utiliza como cofactores a la adrenodoxina y flavoproteínas.

La biosíntesis sigue después la vía Δ-4 en el cuerpo lúteo, que lleva aparejada la conversión de pregnenolona en progesterona, mientras que en el folículo es preferente la vía Δ-5, ya que las células tecales son capaces de metabolizar más eficientemente la 17-hidroxipregnenolona que la 17-hidroxiprogesterona.

Los lugares principales de producción esteroidea en el ovario son fundamentalmente la granulosa, la teca y las células del cuerpo lúteo, que poseen el sistema enzimático complementario completo requerido para la formación de hormonas esteroideas.

A lo largo del proceso de maduración folicular y paralelamente al mismo se produce toda una serie de cambios hormonales. Por un lado se sintetiza el estradiol de forma creciente hasta el momento de la ovulación, disminuyendo sus niveles plasmáticos en el momento de la misma y volviendo a elevarse hasta niveles parecidos a los preovulatorios gracias a la contribución del cuerpo lúteo en la segunda fase del ciclo. En esta segunda fase, dichos niveles de estradiol se acompañan de un incremento muy marcado de los niveles plasmáticos de progesterona. Además se producen también unos ciertos niveles de andrógenos.

La producción de esteroides durante el ciclo menstrual está en función del contenido de cuatro enzimas clave, que son el CYP desramificante, la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD), la CYP 17-hidroxilasa y la CYP 19 P450-aromatasa. Estas enzimas catalizan la conversión de colesterol a pregnenolona, de pregnenolona a progesterona, de pregnenolona a andrógenos y finalmente el último, de los andrógenos a estrógenos (Fig. 79.3).

Tanto las células tecales como el cuerpo lúteo son capaces de sintetizar elevadas dosis de andrógenos, mientras que las células granulosas no son capaces de ello. El último paso para la biosíntesis de los estrógenos es la aromatización del anillo A de los andrógenos utilizando la enzima CYP 19 aromatasa, que está presente en grandes cantidades en las células granulosas, por lo que estas células son capaces de transformar los andrógenos en estrógenos.

Por todo ello, la teoría más en boga actualmente es la que supone la necesidad de interacción entre las células de la teca interna y las de la granulosa para conseguir la biosíntesis de estrógenos. Las células tecales, con suficiente vascularización y dotación de receptores para LDL, disponen de los sistemas enzimáticos capaces de transformar la pregnenolona en andrógenos, pero no tienen sin embargo los enzimas aromatizantes para llegar a la biosíntesis del estradiol. Por su parte, las células de la granulosa, con poco acceso al colesterol-LDL, que le disminuye tremendamente su capacidad de biosintetizar pregnenolona y progesterona, son sin embargo capaces de sintetizar cantidades elevadas de estrógenos, siempre y cuando los andrógenos precursores les sean suministrados por otro tipo celular, concretamente las células tecales. Es precisamente la colaboración entre las células de la teca y las células de la granulosa la que permite el proceso de biosíntesis del estradiol tal y como ocurre en el ovario durante el crecimiento folicular (Fig. 79.4).

Estrógenos

Los estrógenos naturales son compuestos de 18 átomos de carbono caracterizados por la presencia de un anillo A aromatizado con un grupo hidroxilo en el carbono 3 y además un grupo hidroxilo adicional o cetónico. El más importante y potente de los estrógenos secretados por el ovario es el *estradiol 17 β*. Aunque también se secreta la estrona, ésta procede fundamentalmente de la conversión extraglandular de la androstendiona en tejidos periféricos. El estrógeno más importante en la orina es el estriol (16-hidroxiestradiol), y resulta del metabolismo de la estrona y del estradiol.

La secreción del estradiol al plasma es variable a lo largo del ciclo menstrual, con unos valores de alrededor de 30 pg/mL en la fase folicular temprana que llegan a 300 pg/mL en fase la periovulatoria, disminuyen marcadamente en los 2-3 días siguientes a la ovulación y alcanzan de nuevo 200 pg/mL durante la fase lútea (Fig. 79.5).

En el plasma circula unido en un 40% a la SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales), que es la misma proteína transportadora que utiliza la testosterona y la 5α-dihidrotestosterona, aunque con menos afinidad que estas últimas (véase el Capítulo 80). El 58% del estradiol se une a la albúmina, y entre el 2 y el 3% circulan libres y, por lo tanto, en forma biológicamente activa.

El otro estrógeno destacado es la estrona, que si bien no juega un papel importante durante el ciclo menstrual, pues el folículo produce un 95% de estradiol, se convierte sin embargo en el estrógeno dominante a partir de la menopausia. Su procedencia fundamental es de la conversión periférica en el tejido celular subcutáneo de la andros-

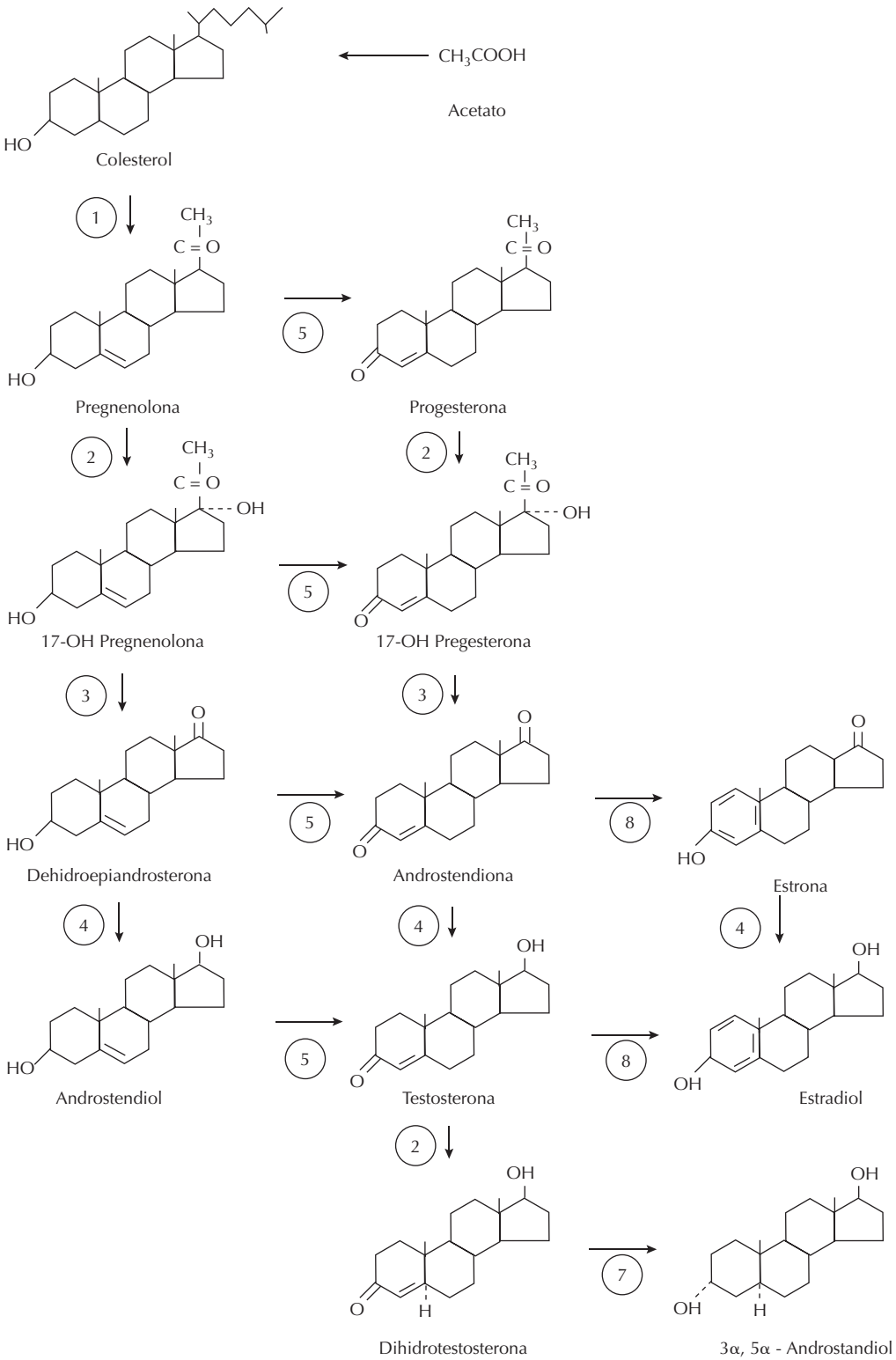


Figura 79.3. Síntesis de hormonas esteroides gonadales. (1) CYP11A1, (2) CYP17-hidroxilasa, (3) 17,20-liasa, (4) 17-β-OH-esteroide-deshidrogenasa, (5) 3β-ol-deshidrogenasa y δ4-5 isomerasa, (6) 5α-reductasa, (7) 3α-reductasa, (8) CYP19-aromatasa.

tendiona producida en las células tecales ováricas o en las glándulas suprarrenales o del propio estradiol.

Los estrógenos actúan sobre diversos tejidos del organismo mediante su interacción con receptores nucleares

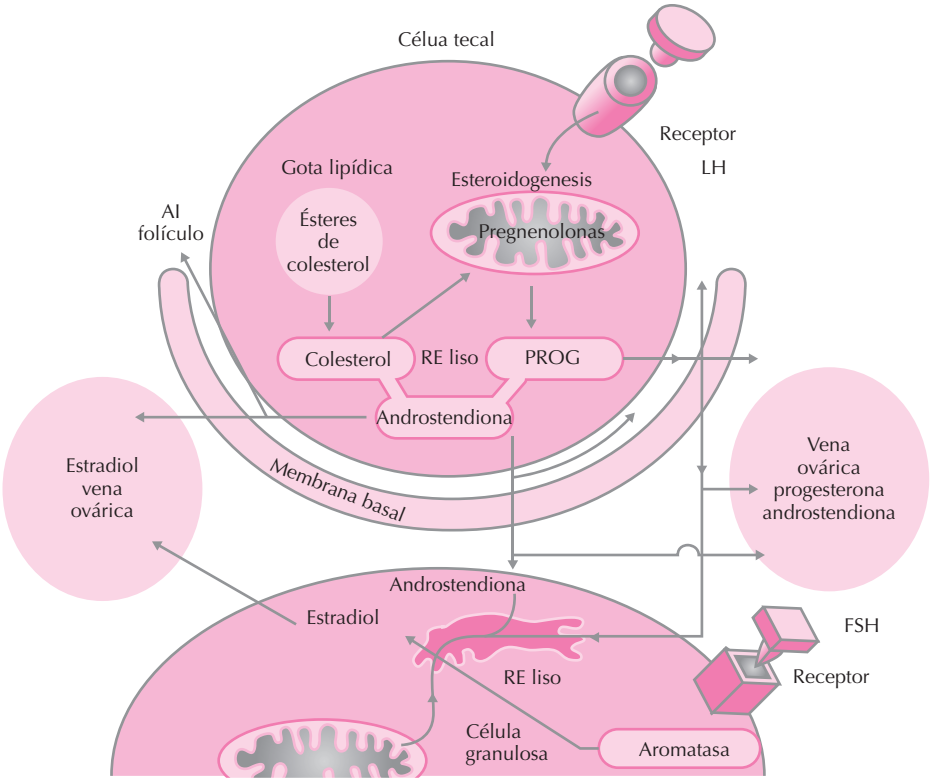


Figura 79.4. Interacción entre células tecales y de la granulosa en la biosíntesis de estrógenos: teoría de las dos células.

específicos siguiendo una serie de mecanismos que se estudiarán a continuación.

Progestágenos

La progesterona es un esteroide de 21 átomos de carbono que procede de la pregnenolona y está, por lo tanto, muy al principio en la cadena de biosíntesis esteroidea. Durante la fase folicular, los niveles plasmáticos con los que nos encontramos son de alrededor de 0.5 ng/mL y su procedencia, como hemos visto anteriormente, es tanto folicular como suprarrenal. A partir de la ovulación, el cuerpo lúteo es el productor principal, ya que como hemos visto anteriormente, la vía Δ-4, que da origen a la progesterona, gracias a la acción de la enzima 3β-HSD, es predominante en el cuerpo lúteo, por lo que será éste el que produzca un incremento marcado de sus concentraciones, que llegan a alcanzar de 10 a 40 veces los valores previos hasta llegar a 20 ng/mL (Fig. 79 .5). Circula en el plasma unida a la CBG (proteína transportadora de cortisol), y su principal ruta metabólica supone su transformación a pregnandiol.

Mecanismo de acción de los esteroides ováricos

Los esteroides ováricos ejercen sus acciones en los tejidos diana mediante su unión a receptores específicos intracelulares, ya que gracias a su naturaleza lipofílica, penetran libremente a través de la membrana plasmática, y difunden con facilidad dentro de la célula. El complejo estrógeno-receptor modifica la transcripción genética y da lugar a toda una serie de fenómenos bioquímicos que conducirán al efecto biológico.

En 1968 se formuló la "hipótesis de los dos pasos", para explicar la acción de los estrógenos: el receptor sería una proteína citoplasmática, la cual, al unirse al esteroide, se activaría, y el complejo hormona-receptor (HR) experimentaría una translocación al núcleo celular, modificando la función de éste, estimulando la biosíntesis de enzimas y otras proteínas que darían lugar a la acción biológica (véase el Capítulo 66).

Este modelo se hizo extensivo a todos los receptores para hormonas esteroideas y fue ampliamente aceptado durante casi dos décadas. A pesar de que algunas observaciones realizadas por diferentes autores ponían en tela de juicio su validez, ésta no se cuestionó hasta 1984, cuando varios autores observaron que los receptores se localizaban exclusivamente en el núcleo celular. Actualmente se acepta que el receptor de la mayoría de los esteroides se encuentra en el núcleo de las células intactas. El receptor desocupado sería una proteína unida a componentes nucleares mediante interacciones débiles. Los receptores son proteínas ácidas (cargadas negativamente), de gran tamaño (peso molecular comprendido entre

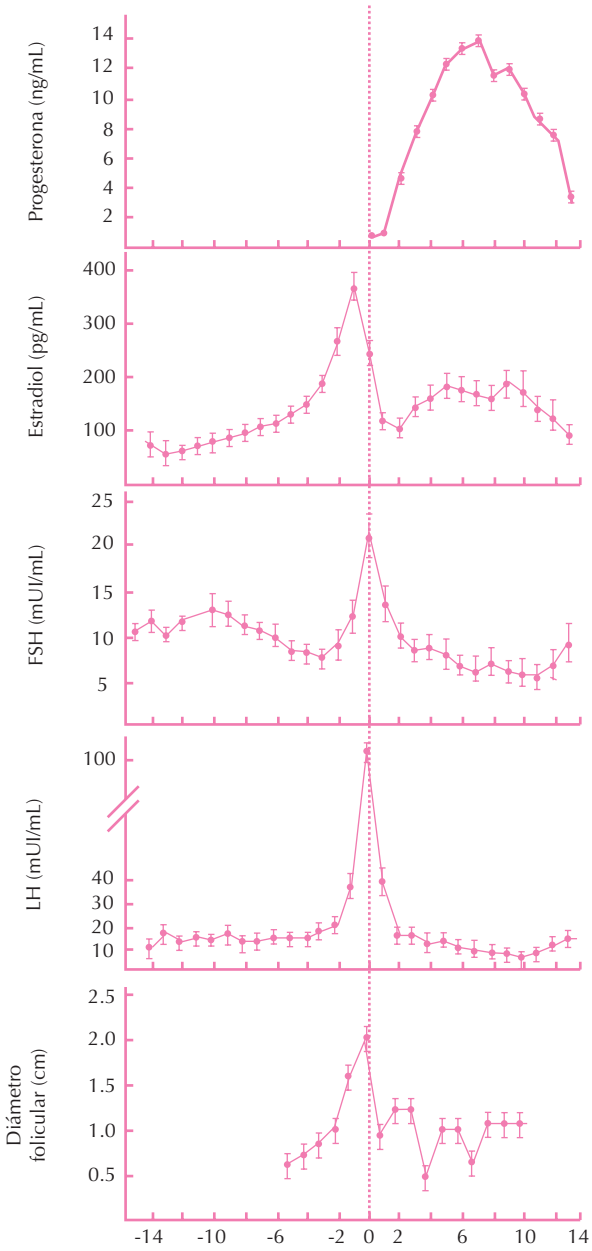


Figura 79.5. Niveles hormonales a lo largo del ciclo menstrual.

65 000 el de los estrógenos y 105 000 el de la progesterona) y muy asimétricas

En general, los receptores estrogénicos pertenecen a una amplia familia de factores de transcripción, conocida como la "familia de receptores hormonales nucleares", localizados intracelularmente.

En situación basal, los receptores de estrógenos (ER) están unidos a otras proteínas, como las *heat shock proteins* (HSP) 90, 70 y 56, que impedirían su unión a la cromatina y los mantienen en una forma inactiva que es capaz de unirse a su ligando con gran afinidad. Los ER también poseen una zona con estructura en "dedos de zinc", constituidos por 4 residuos de cisteína, cada uno de ellos con un átomo de zinc, que es la responsable de la interacción del complejo hormona-receptor con las secuencias génicas correspondientes, denominadas "elementos de respuesta a estrógenos" (ERE), que se encuentran generalmente en la región 5', induciendo la activación de promotores y la transcripción de genes, que se traducirán a determinadas proteínas (p. ej., enzimas), lo que dará lugar a los efectos biológicos de la hormona en los distintos tejidos. La regulación indirecta por su parte supone la inducción de ARN mensajeros que a su vez darán lugar a proteínas que serán las reguladoras de los otros genes.

La interacción entre el estrógeno y el dominio de interacción del receptor con la hormona induce un cambio conformacional del ER, que hace que éste pierda afinidad por sus proteínas reguladoras. En este nuevo estado conformacional, el ER puede interaccionar con otras proteínas correguladoras (coactivadoras y correpresoras), y especialmente lo hace con otro complejo estrógeno-ER, formándose así un dímero, que es la forma activa. Esta forma activa será la responsable de interaccionar, a través de sus "dedos de zinc", con los ERE presentes en los promotores o en los amplificadores (*enhancers)* de los genes diana específicos, induciendo la activación o la represión de la transcripción de dichos genes.

Hasta la fecha, se han descrito dos subtipos de ER, denominados ERα y ERβ, los cuales presentan gran analogía y el mismo mecanismo de acción, aunque se diferencian tanto en su distribución tisular como en algunas de sus propiedades. Así, reaccionan de forma diferente ante distintos correguladores, y presentan distinto grado de afinidad por diferentes ligandos. Están codificados por genes presentes en los cromosomas 6 y 14, respectivamente. En cuanto a su distribución en el organismo, el ERα se expresa de forma alta o moderada en hipófisis, riñón, epidídimo y glándulas suprarrenales, mientras que la expresión de ERβ es alta o moderada en cerebro, próstata, pulmón y vejiga. Existe una coexpresión tanto de ERα como de ERβ en hueso, testículo, ovario, útero y mama. También se han descrito ERα y ERβ en los vasos sanguíneos.

Asimismo, se ha descubierto que la fosforilación del ER es capaz de activarlo, independientemente de los estrógenos. De igual modo, el ER modula la actividad de otros factores de transcripción, como el NFKB.

Además de su mecanismo de acción clásico, actuando los ER como factores de transcripción, los estrógenos han demostrado tener otras vías de acción que mediarían efectos rápidos. Así, estas hormonas son capaces de regular canales iónicos y otros receptores de membrana. También parecen existir varios tipos de receptores estrogénicos de membrana que, mediante la activación de cascadas de señalización intracelular, mediarían algunas de las acciones que estas hormonas ejercen sobre el sistema vascular, el páncreas endocrino, el útero, el hueso y otros órganos. Parece que al menos algunos de estos receptores de membrana podrían derivar del receptor "clásico", aunque estos receptores aún no están totalmente caracterizados.

También se han postulado mecanismos de acción postranscripcionales. En este caso, la acción de los estrógenos

no se ejercería sobre la transcripción, sino sobre la degradación del ARN, ya transcrito, lo que, en definitiva, conduciría de nuevo a la regulación de la síntesis proteica.

Acciones biológicas de los estrógenos

Los estrógenos ejercen una gran diversidad de acciones sobre diversos tejidos del organismo. A partir de la pubertad estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos induciendo el crecimiento mamario, la distribución característica de la grasa corporal predominantemente alrededor de muslos y caderas y el desarrollo de genitales internos y externos.

El útero aumenta de tamaño, proliferando el endometrio de forma característica. La mucosa vaginal sufre un proceso de cornificación en sus células superficiales, que se enriquecen en glucógeno. El cuello uterino presenta una secreción mucosa, que se incrementa en cantidad y se hace muy filante en presencia de estrógenos, adquiriendo un patrón de cristalización en "helecho" característico. Esta acción está encaminada a facilitar el paso de los espermatozoides a través del moco cervical.

También aumentan de tamaño las trompas. El músculo uterino aumenta sus contracciones espontáneas, incrementándose la excitabilidad a la oxitocina.

Sobre la mama estimulan la proliferación de los conductos galactóforos.

Actúan sobre el hipotálamo modulando la secreción de LHRH y dopamina, con lo que disminuyen los niveles de gonadotropinas y estimulan la producción de prolactina, aunque por otro lado limiten sus acciones sobre la mama. Estimulan también la aparición de receptores para FSH en el folículo y hacen a la hipófisis más sensible a su hormona estimulante hipotalámica LHRH (Fig. 79.6).

Regulan el crecimiento de los huesos largos, pero cierran los cartílagos de conjunción, por lo que a la larga detienen el crecimiento. También estimulan el anabolismo y actúan sobre los huesos facilitando su mineralización. Sobre el sistema vascular, los estrógenos son capaces de modular o alterar los flujos iónicos, los receptores y la capacidad de proliferación de las células del músculo liso vascular, y también modulan la liberación de factores vasoactivos derivados del endotelio. Así, los estrógenos incrementan la eficacia de los mecanismos vasodilatadores dependientes de NO y prostaciclina, disminuyen la actividad de los sistemas vasoconstrictores, como prostaglandinas, SRAA(sistema renina angiotensina aldosterona), endotelina-1 (aunque existen datos contradictorios a este respecto), actúan sobre canales iónicos de K^+ y Ca^{2+} presentes en las células del músculo liso vascular (CMLV), induciendo hiperpolarización y reduciendo su contracción, regulan el crecimiento y proliferación de las CLMV, así como la producción de colágeno. Estos efectos están mediados a través de los ER, que se expresan tanto en las células endoteliales como en las CMLV y actúan tanto mediante mecanismos genómicos como no genómicos inmediatos. Tampoco debemos olvidar los efectos de los estrógenos sobre el perfil lipídico, ya que estas hormonas reducen los niveles plasmáticos de LDL e incrementan las HDL. También inducen una disminución de la Lp(a).

Durante la pubertad, los estrógenos inducen en la mujer la distribución característica de la grasa corporal, predominantemente alrededor de las caderas y muslos, frente a la masculina, que es principalmente abdominal. Con la menopausia, se produce un incremento de la masa adiposa corporal, así como una redistribución de dicha grasa corporal, que pasa a presentar una distribución central o abdominal, típicamente masculina, y estos cambios parecen ser independientes del proceso de envejecimiento.

Acciones biológicas de la progesterona

La progesterona se secreta por el cuerpo lúteo durante la segunda parte del ciclo menstrual. Presenta receptores en el útero, endometrio y mama fundamentalmente. Actúa principalmente sobre un endometrio previamente estimulado por el estradiol durante la primera fase del ciclo (fase proliferativa) para prepararlo para la nidación y el embarazo, induciendo la aparición de un endometrio secretor desarrollando en el mismo glándulas endometriales que producen una secreción rica en carbohidratos, la leche uterina.

Al contrario que el estradiol, disminuye la amplitud y frecuencia de las contracciones uterinas y reduce su sensibilidad al estímulo contráctil de la oxitocina. Transforma el moco cervical disminuyendo su secreción y haciéndola más espesa y viscosa, con lo que impide la entrada de los espermatozoides en el interior del útero.

La progesterona disminuye la frecuencia de la pulsatilidad de la LH, sin afectar a la FSH.

La propia progesterona o sus metabolitos tienen acción termogénica, incrementando la temperatura corporal. De hecho, este incremento se utiliza en la práctica clínica como índice de que ha ocurrido la ovulación.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

Hormonas hipofisarias

El control de la función ovárica es llevado a cabo por las hormonas gonadotrópicas hipofisarias, que incluyen a la LH, la FSH la prolactina y la hCG. Como se ha descrito en el Capítulo 67 y se describirá en el 80, las dos primeras se producen en las células basófilas de la adenohipófisis y tienen una estructura glucoproteica, con dos cadenas α y β. La cadena α es común a ambas, siendo la β específica de cada una de ellas, así como el componente glucídico. La prolactina (véase el Capítulo 70) es un péptido lineal de 199 aminoácidos emparentado con la GH y el lactógeno placentario y producido en las células eosinófilas de la adenohipófisis, que además de sus acciones sobre el sistema reproductor, presenta acciones sobre el metabolismo y el equilibrio hídrico en muchas especies de vertebrados.

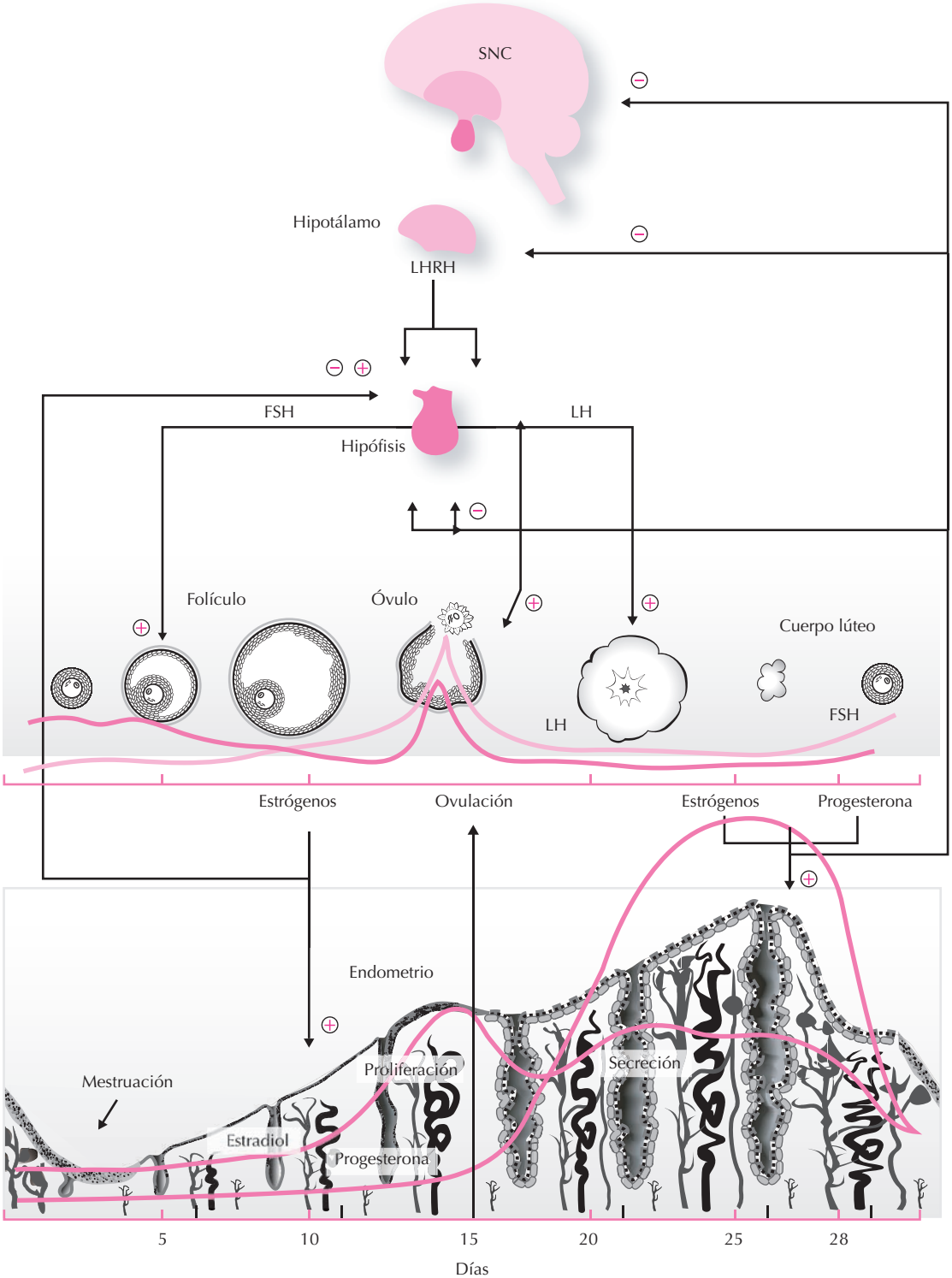


Figura 79.6. Ciclo menstrual. Evolución del folículo y del endometrio en respuesta a los cambios hormonales.

La hCG se produce en el tejido corial a partir del huevo fecundado, y es responsable del mantenimiento de la función del cuerpo lúteo gravídico.

La LH y la FSH se producen en la misma célula. En condiciones normales, tanto la LH como la FSH presentan una secreción pulsátil en la mujer. Dicha pulsatilidad comienza inicialmente sólo por la noche al aproximarse la pubertad y, una vez pasada ésta, se mantiene a lo largo de las 24 horas, con picos cada hora y media o dos horas durante la fase folicular y cada 3 - 4 horas durante la fase

lútea, en dependencia directa de la secreción de un decapéptido hipotalámico, el LHRH. Además de su pulsatilidad ultradiana, ambas gonadotropinas presentan un perfil cíclico mensual con valores de FSH más elevados al final de la fase lútea y comienzo de la fase folicular y con un pico marcado durante la etapa ovulatoria. La LH presenta también valores ligeramente más altos al final de la fase folicular seguidos de un pico periovulatorio de mayor magnitud que el de FSH y disminución durante la fase lútea.

Si se elimina el funcionamiento ovárico, bien por la llegada del climaterio, bien por castración, la LH y la FSH se incrementan de forma evidente, con un mayor predominio de la segunda y manteniendo su carácter de secreción pulsátil.

Las gonadotropinas están codificadas en genes separados localizados en cromosomas distintos, como ya se ha visto anteriormente (véase el Capítulo 80). El gen que codifica la subunidad α es único y está compuesto por 4 exones y tres intrones en el cromosoma 6. La familia de genes de las subunidades β está en el cromosoma 19 y se compone de 3 exones y 2 intrones; se encuentra tanto en las células gonadotropas hipofisarias como en las del sincitiotrofoblasto.

El receptor para FSH se encuentra exclusivamente en las células de la granulosa (CG). Está constituido por una proteína que presenta 7 dominios transmembrana, un dominio NH_2 extracelular con cuatro puntos de glucosilación y un dominio intracelular carboxiterminal acoplado a proteínas G estimuladoras. La interacción de FSH con su receptor presenta todavía hoy muchos interrogantes, puesto que la respuesta de las células granulosas es variable.

El receptor para la LH, que es el mismo que para la hCG, es una proteína de 674 aminoácidos. Tiene un dominio extracelular NH_2 grande, lugar de unión a LH/hCG, y 7 dominios transmembrana con una porción COOH intracelular acoplada a proteínas G. Es muy abundante en las células luteínicas, pero también está presente en las células de la teca y en las intersticiales, si bien en mucha menor cantidad. Se ha visto que aparece en las células de la granulosa cuando éstas han sido estimuladas por FSH.

Los folículos primordiales y primarios son insensibles a las gonadotropinas y se desarrollan en función de los sistemas locales intraováricos. Al llegar la pubertad, la FSH ejerce una acción estimulante del desarrollo folicular, a la vez que induce la aromatización estrogénica y la síntesis de inhibina. Así, la FSH, actuando sobre sus receptores localizados en las células de la capa granulosa, induce desarrollo folicular y síntesis de estradiol a expensas de la androstendiona sintetizada en las células locales bajo el estímulo de la LH. Inicialmente, la FSH interviene también en el proceso de reclutamiento folicular, crecimiento folicular y desarrollo del folículo dominante. Será precisamente en éste donde los niveles aumentados de estradiol producidos determinen un incremento de sus receptores para la FSH. Esto posibilita que este folículo continúe desarrollándose en presencia de niveles cada vez más bajos de FSH, que determinan la atresia de los otros folículos que no son tan sensibles. Esta bajada de la FSH ocurre por el *feedback* negativo de los estrógenos, conjuntamente con la inhibina, sobre la FSH.

La LH actúa sobre el folículo ya maduro generando toda una serie de eventos que van a desembocar en la ovulación. Además, actuando sobre las células de la teca y también sobre las granulosas maduras, las luteiniza transformando el folículo en cuerpo lúteo, e incrementando éste la producción de progesterona. La LH produce además una lisis del cúmulo oóforo y reanuda la maduración del oocito. Esto último parece que tiene lugar por apertura de las *gap junctions* de las células granulosas de la corona radiada, con lo que ésta se hace más permeable a sustancias inductoras de meiosis, o bien se interrumpe la llegada de bloqueantes de la misma procedentes de dichas células granulosas al oocito por desestructuración de las comunicaciones a través de la membrana pelúcida, como se verá más adelante. La LH es, pues, responsable de la ovulación, la maduración del oocito y la luteinización del folículo.

También interviene la LH en la síntesis de estradiol, según la teoría en boga de las dos gonadotropinas y dos células. Es necesaria para la síntesis de androstendiona, que pasará después a las células de la granulosa para sufrir en éstas un proceso de aromatización. Las células de la granulosa carecen de las enzimas necesarias para la transformación de progesterona en androstendiona, mientras que las células tecales carecen de aromatasas. Se produce así una cooperación necesaria entre ambos tipos celulares, y ambas gonadotropinas para dar lugar al estradiol (Fig. 79.4).

Aparte de estos mecanismos de regulación, en la mitad del ciclo aparece un pico secretor de LH y FSH que parece ser responsable de la ovulación y de la luteinización mediante mecanismos que se discutirán más adelante.

Factores locales ováricos

Hemos visto anteriormente que la FSH es la principal hormona responsable de la maduración folicular y que, según avanza el ciclo menstrual y van madurando los folículos, se va produciendo una disminución de sus niveles. La LH no presenta este fenómeno de una manera tan marcada. Por otra parte, hay una sustancia de origen folicular que inhibe específicamente los niveles de FSH.

Inhibina

La inhibina es una sustancia peptídica heterodimérica con un peso de 32 kD constituida por dos cadenas α y β unidas por puentes disulfuro. Se aisló primeramente a partir del testículo, donde se vio que era capaz de inhibir la liberación de FSH de forma dosis-dependiente.

En el ovario se produce fundamentalmente en las células de la granulosa foliculares, con lo cual los folículos más grandes producen más, pero también se sintetiza en las células luteínicas.

Hay dos clases de inhibinas, la A y la B. Ambas tienen la misma subnidad α, pero difieren en la β, que puede ser precisamente βA o βB. En el testículo, la inhibina predominante es la B, mientras que en los folículos ováricos grandes, es la A.

La inhibina presenta una serie de oscilaciones características durante el ciclo menstrual que permiten suponer que desempeñan un papel importante en su regulación. De hecho, los niveles plasmáticos son tanto mayores cuanto mayor número de folículos grandes existan. Además, la inhibina estimula la producción de andrógenos por las células tecales, y pueden también ser un potente inhibidor de la proliferación celular ovárica.

Activina

Está constituida por un homodímero de cadenas β de la inhibina, que puede asimismo estar formada por 2 cadenas βA dos βB o una βA y otra βB.

Esta sustancia presenta acciones fundamentales contrarias a la inhibina. Estimula la síntesis y liberación de FSH por las células gonadotropas de la hipófisis anterior, donde existen los correspondientes receptores. Durante el desarrollo folicular, hay más activina en las fases iniciales, mientras que decrece según van aumentando de tamaño los folículos a la vez que se incrementa la secreción de inhibina y folistatina, con lo que el gradiente va disminuyendo.

De todos estos datos podemos deducir que el ensamblaje de las subunidades α βA y βB de diversas formas y maneras da lugar a muchas combinaciones con acción hormonal que intervienen en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, actuando bien como hormonas normales sobre la hipófisis, bien mediante mecanismos predominantemente paracrinos en el ovario.

Folistatina

En 1987 se identificó una nueva proteína que se denominó folistatina. Su modo de acción se parecía al de la inhibina, pero su estructura es totalmente diferente. Se trata de una proteína monocatenaria que aparece con dos formas moleculares de 31 y 39 kD de masa, que actúan de la misma manera, ligando la activina, con lo cual disminuye la acción biológica de ésta última.

OMI

La sustancia presente en el folículo y responsable del bloqueo madurativo de los oocitos fue descrita por Chaning en el año 79, quien la denominó inhibidor de la maduración de los oocitos (OMI, *oocyte maturation inhibitor*). Esta sustancia es capaz de impedir que el oocito continúe su fase madurativa. La acción del OMI parece ejercerse, fundamentalmente, a través de las células del cúmulo oóforo; probablemente de alguna forma interactuando entre las "uniones estrechas" que existen entre el cúmulo oóforo y el oocito. Muy recientemente, se ha postulado que el OMI sea en realidad una mezcla de sustancias, que puedan incluir péptidos probablemente relacionados con la familia del TGF-β, hipoxantina y AMP cíclico, que, producidos en las células granulosas del cúmulo oóforo, alcanzan el oocito a través de unas prolongaciones protoplásmicas de las mismas que atraviesan la membrana pelúcida. La acción de las gonadotropinas deshaciendo el cúmulo impide su actuación y permite la maduración del oocito. Se trataría pues de un efecto multifactorial.

GnRH

Aunque el origen del decapéptido estimulante de las gonadotropinas es fundamentalmente hipotalámico (véase el Capítulo 69), también existe una cierta producción a nivel ovárico, donde es capaz de inhibir de forma dosis-dependiente la producción de estrógenos en respuesta al estímulo con FSH, o también, la producción de progesterona estimulada por gonadotropinas. El papel fisiológico de este GnRH a nivel ovárico podría ser como regulador adicional del funcionalismo folicular de tipo paracrino.

Activador del plasminógeno

Cuando el folículo alcanza su maduración total, se produce la ruptura del mismo y la salida del oocito al exterior durante la ovulación. Parece que existe un sistema que, activando el plasminógeno, va a formar plasmina (véase el Capítulo 23), que será capaz de lisar la membrana folicular en el momento de la ovulación actuando también como colagenasa. Si existe un sistema activador del plasminógeno, tiene que estar en el interior folicular y de alguna manera debe estar relacionado con el medio hormonal de dicho folículo: se ha demostrado la existencia de un activador de plasminógeno del tipo TPA que es estimulable fundamentalmente por estrógenos.

Proteína reguladora folicular

Existe otro péptido en el líquido folicular, cuyo origen son también las células de la granulosa, denominado péptido regulador del crecimiento folicular (FRP), capaz de inhibir la aromatización, y que no hay que confundir con la activina.

LHRBI

El cuerpo lúteo tiene una duración aproximada de 12 días, pasados los cuales se produce la atrofia del mismo, dando lugar a un *corpus albicans* y a la disminución de los niveles hormonales al final de la segunda fase del ciclo, con lo que se produce el sangrado menstrual por privación.

La LHRBI, o inhibidor de la unión de la LH a sus receptores, es una sustancia que produce el propio cuerpo lúteo al ir envejeciendo, y que impide que, al cabo de un tiempo, éste sea capaz de responder ante el estímulo con hCG. Esto nos explicaría el proceso que acabamos de ver: el cuerpo lúteo recién formado tiene poco LHRBI y es, por lo tanto, capaz de ser estimulado por la hCG que se produce en la implantación del embrión; si esta implantación embrionaria se retrasa, lo que estaría normalmente emparejado con algún problema del propio embrión, el cuerpo lúteo habría sintetizado LHRBI que impedirá que la hCG lo estimule y consiga que ese cuerpo lúteo se transforme en un cuerpo lúteo gravídico, con lo que se impide que siga adelante un embarazo no conveniente.

Relaxina

Es un péptido de 48 aminoácidos distribuidos en dos cadenas A y B unidas por puentes disulfuro, de la familia de la insulina. Se produce en el cuerpo lúteo gravídico durante el primer trimestre del embarazo, y posteriormente en el trofoblasto y en la decidua. Su acción fisiológica principal consiste en la relajación del cuello uterino gravídico, facilitando su dilatación. En animales de experimentación relaja la sínfisis pubiana, pero este fenómeno no ocurre en la mujer. También relaja la musculatura uterina, en una función parecida a la de la progesterona, contribuyendo a mantener el útero en reposo durante la gestación.

Familia de IGF/somatomedinas

Los factores de crecimiento de tipo insulina (*insulin-like growth factors*) 1 y 2, también llamados somatomedinas, son proteínas con propiedades semejantes a la insulina y a la vez promotoras del crecimiento (véase el Capítulo 69). Ambas presentan una cierta similitud estructural con la molécula de proinsulina.

Las somatomedinas, tanto plasmáticas como ováricas, circulan unidas a proteínas transportadoras. Se han descrito dos tipos de receptores: el tipo I, que interacciona fundamentalmente con el IGF-1 y mas débilmente con la insulina, y el tipo II, que tiene más afinidad por el IGF-2 y una afinidad muy débil por la insulina.

Los niveles de IGF-1 ovárico se relacionan con los niveles de GH circulante, de la que son dependientes y, a pesar de que la concentración de IGF-1 en el líquido folicular excede la encontrada en el suero, existe controversia sobre el lugar en que se sintetiza y su control. El IGF-1 derivado de las células granulosas difundiría al espacio extracelular, en donde lo ligaría a sus receptores de membrana específicos, desempeñando efectos autocrinos y paracrinos.

Factor de crecimiento epidérmico

El factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*) es un péptido ácido constituido por una cadena de 53 aminoácidos y cuyo peso molecular es de 6043. Presenta homologías con el factor de crecimiento transformante α (TGF-α, *transforming growth factor-α*), pudiendo éste último reaccionar con el receptor del primero y siendo sus acciones en ocasiones casi idénticas. El ovario es uno de los órganos capaces de sintetizar EGF, habiéndose determinado la presencia de actividad EGF en el líquido folicular y en cultivos de células tecales.

El EGF inhibe algunas acciones de la FSH, tanto la inducción de receptores para LH como la síntesis de estrógenos, y también disminuye la secreción de inhibina. Por el contrario, parece incrementar el número de receptores de FSH en estas mismas células. Sobre las células de la teca, el EGF inhibe la respuesta androgénica al estímulo con LH.

Con todo, la acción más notable del EGF reside en su poder mitogénico, puesto de manifiesto a nivel de la granulosa.

Factor de crecimiento transformante alfa

El TGF-α presenta importantes analogías con el EGF, tanto en lo que respecta a su secuencia de aminoácidos como a su capacidad de unión al receptor. Se ha podido comprobar que el TGF-α tiene un mayor efecto angiogénico, y se ha postulado que esta acción puede tener importancia en la neoformación masiva de vasos que tiene lugar en el cuerpo lúteo.

Factor de crecimiento transformante

El factor de crecimiento transformante beta (TGF-β, *transforming growth factor β*) presenta similitudes con la inhibina y con la hormona antimülleriana (AMH, *anti-Müllerian hormone*), péptidos todos ellos que juegan un importante papel en el ciclo ovárico. A nivel de la teca, el TGF-β posee un efecto inhibitorio de la biosíntesis de andrógenos, especialmente en presencia de IGF-1.

Control hipotalámico de la secreción de gonadotropinas: GnRH o LHRH

La GnRH es el decapéptido hipotalámico que regula la secreción de LH y FSH (véase el Capítulo 67). Consigue, mediante la modificación de su frecuencia de pulsos, no solamente incrementar o disminuir los niveles de ambas gonadotropinas, sino que es capaz de controlar por separado a LH y FSH. Si administramos GnRH de forma pulsátil, se mantienen los niveles de LH y FSH en una proporción similar a la normal en la mujer. Sin embargo, si se incrementa la frecuencia de pulsos o se administra de manera continua, ambas gonadotropinas disminuyen al cabo de varios días. Tiene lugar un fenómeno denominado de regulación negativa (*down regulation*) de receptores en las células gonadotropas hipofisarias, que las hace insensibles al estímulo con GnRH. En el caso de la FSH se ha

descrito recientemente que el estímulo de la LHRH está mediado por la activina.

La secreción fisiológicamente pulsátil de LHRH a nivel hipotalámico es capaz de desencadenar, en las células gonadotropas de la hipófisis, la liberación de LH y FSH. Sin embargo, la magnitud de la respuesta es proporcional al ambiente estrogénico: los estrógenos parecen ejercer un efecto inhibidor sobre la liberación de gonadotropinas por la hipófisis, a la vez que, por otra parte, incrementan su biosíntesis. De esta manera, el incremento continuo de los niveles plasmáticos de estrógenos durante la maduración folicular daría lugar a una disminución de los niveles de LH y FSH circulantes, por un lado, pero por otro a un incremento de los niveles hipofisarios de ambas gonadotropinas. La reiteración del estímulo con GnRH en los animales con una reserva de gonadotropinas incrementada, daría lugar, en un momento determinado, a una liberación máxima de dichas gonadotropinas, que constituiría el pico ovulatorio de las mismas.

Esto da lugar a un problema de interpretación, ya que, en la segunda fase del ciclo, de nuevo se incrementan los niveles estrogénicos, y sin embargo, al final de la segunda fase del ciclo, no vuelve a ocurrir un "pico ovulatorio" de LH y FSH.

¿Cuál es la explicación? Durante la segunda fase del ciclo, el incremento de estrógenos va acompañado de un incremento manifiesto en los niveles de progesterona, y esta última es capaz de impedir el de incremento de biosíntesis de gonadotropinas que determinan los estrógenos aislados. Por tanto, aunque los niveles estrogénicos permanecen altos durante toda la fase luteínica, al final de la misma no se produce ninguna liberación de otro pico de LH y FSH, por impedirlo la progesterona.

Clásicamente, se admite que el ciclo menstrual está gobernado por una interacción entre hipotálamo, hipófisis y ovario (Fig. 79.6), donde el hipotálamo desempeña un papel preponderante. Se plantea, sin embargo, una dificultad en el entendimiento de cómo un sistema de retroalimentación negativo, como el mencionado anteriormente, ejercido por estrógenos y progesterona sobre la secreción de LH y FSH, puede en un momento determinado, alrededor de la fase ovulatoria, convertirse en un *feedback* positivo que determine la presencia del pico ovulatorio de LH y FSH. A la luz de nuevos descubrimientos, el ciclo menstrual se ha interpretado de una forma distinta. Parece que la interrelación hipófisis-ovario es el lugar de génesis de la mayoría de los cambios hormonales que dan lugar al ciclo menstrual, desempeñando el hipotálamo un mero papel secundario en su desarrollo. Sin embargo, esto no quiere decir que la GnRH no tenga un papel crucial en el mantenimiento del ciclo, por lo que sus mecanismos de control tienen una importancia muy relevante.

Podríamos establecer un símil hidráulico, considerando a la hipófisis como un recipiente con un grifo de entrada (biosíntesis) y otro de salida (secreción). El nivel del líquido (gonadotropinas) se mantiene en equilibrio dinámico (Fig. 79.7).

1. Los estrógenos estimulan la síntesis e impiden la liberación de gonadotropinas a la sangre, con lo cual los niveles plasmáticos bajan (*feedback* negativo), pero el contenido hipofisario aumenta (aumento del líquido).
2. Si consideramos que el recipiente tiene un sifón como "válvula de seguridad", cuando el nivel del líquido en la hipófisis alcanza una altura determi-

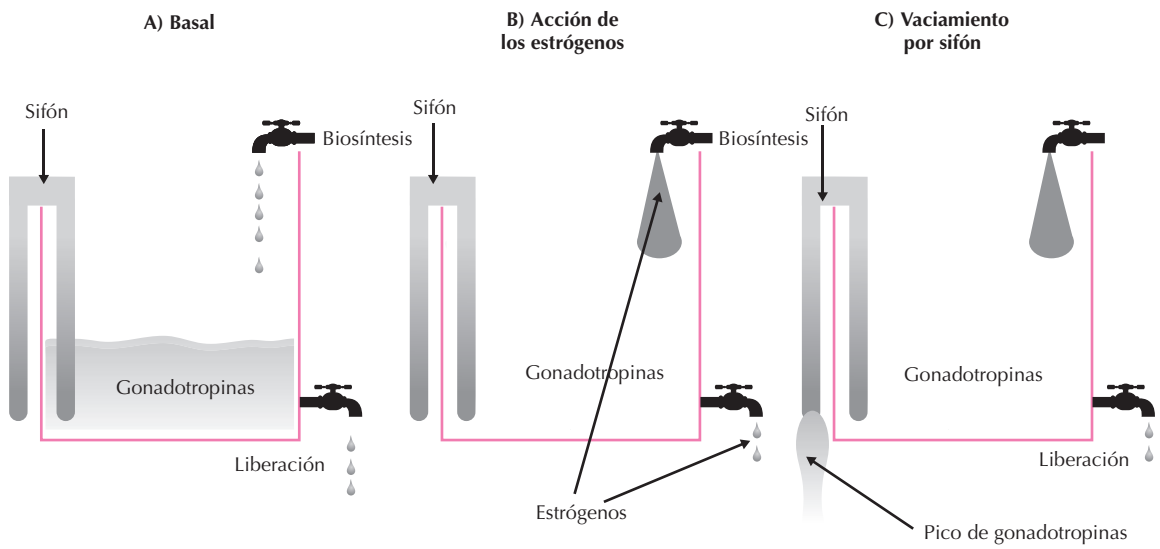


Figura 79.7. Símil hidráulico del funcionamiento del ciclo menstrual. Génesis del *feedback* positivo.

nada, funcionará el sifón y se liberará en poco tiempo una gran cantidad de líquido (pico de gonadotropinas).
3. De esta manera podríamos explicarnos la acción de los estrógenos a nivel puramente hipofisario, desempeñando el hipotálamo (GnRH) un papel secundario en este proceso.

Sin embargo, como mencionábamos anteriormente, esto no es del todo cierto, ya que no sólo estrógenos y progesterona actuando sobre la hipófisis serán capaces de modificar la secreción de gonadotropinas por la misma, sino que la GnRH, en función de la modificación de la frecuencia de sus pulsos, o de la magnitud de los mismos, también podrá desempeñar un papel importante en el estímulo hipofisario.

La interacción entre todos los componentes mencionados hasta ahora, por medio de los circuitos de información positivos y negativos, da lugar, por consiguiente, a la instauración del ciclo menstrual.

CICLO MENSTRUAL

Desde el comienzo de la pubertad, y hasta la menopausia, el ovario funciona produciendo una serie de secreciones hormonales cíclicas que, mediante su acción sobre varios órganos del cuerpo, darán lugar al ciclo menstrual (Fig. 79.6), el cual se traduce en toda una serie de cambios hormonales (Fig. 79.5).

Como hecho más importante de estos ciclos menstruales cabe destacar la liberación de un óvulo fecundable cada mes aproximadamente; sin embargo, el fenómeno más evidente macroscópicamente es el sangrado menstrual, que aparece también con la misma periodicidad y que es consecuencia de la acción coordinada hormonal ovárica sobre el endometrio uterino.

Los esteroides ováricos actúan igualmente sobre otras estructuras del tracto reproductivo, si bien con efectos menos evidentes. Existe, por tanto, también un proceso cíclico en las trompas, útero, vagina, vulva y mamas, en función de los cambios hormonales periódicos a los que da lugar el ovario.

Fases del ciclo

Fase folicular temprana (días 1 al 4)

Comienza con el inicio del sangrado menstrual, que corresponde en realidad a la terminación del ciclo precedente. Durante los días 1 al 4 del ciclo menstrual, contando a partir del inicio de la menstruación, comienza el desarrollo progresivo de una serie de folículos primarios gracias a los niveles elevados de FSH fundamentalmente. Los niveles plasmáticos altos de las gonadotropinas pueden relacionarse con los bajos niveles plasmáticos de las hormonas sexuales, debidos a su vez a la regresión del cuerpo lúteo del ciclo precedente. Los niveles altos de FSH desarrollan los folículos y elevan además el número de receptores para LH en las células de la granulosa y de la teca, de forma que pueda ponerse en marcha el sistema bicelular de producción esteroidea ovárica.

Los niveles de estradiol son bajos en plasma a pesar del número elevado de folículos que inician el desarrollo.

Fase folicular media (días 5 al 7)

A medida que va progresando el desarrollo folicular, los elementos celulares de esta estructura van adquiriendo mayor capacidad esteroidogénica; esto lleva a un lento y progresivo aumento de los estrógenos y de la inhibina, los cuales a su vez determinan la disminución de los niveles de FSH y permiten que la relación FSH:LH llegue a ser inferior a 1. Esta caída de los niveles de FSH hace que aquellos folículos menos dotados de receptores de FSH vayan sufriendo gradualmente un proceso de atresia. El mejor preparado por el contrario continuará con su desarrollo hasta convertirse en el folículo dominante en virtud de una mayor sensibilidad a la FSH y a una mayor capacidad aromatasa. En éste se desarrolla la teca interna, aumentando su receptividad a la LH e incrementando la producción de andrógenos por la misma. A su vez, las células de la granulosa incrementan su actividad aromatasa, de forma que al final de esta fase el complejo celular teca-granulosa del folículo consigue una funcionalidad casi completa y todo está dispuesto para entrar en la fase folicular tardía.

Fase folicular tardía (días 8 al 12)

Este período se caracteriza por el incremento de los estrógenos procedentes del folículo dominante hasta alcanzar valores máximos entre 40 y 50 horas antes de la aparición del pico ovulatorio de LH. En esta fase el folículo madura totalmente y tiene una cavidad antral que llega a alcanzar diámetros de 15-20 mm.

Al final de esta fase folicular tardía, los niveles de LH y FSH comienzan a elevarse para dar lugar al pico ovulatorio, en el que la LH se incrementa muchísimo más que la FSH.

El endometrio muestra el aspecto característico de proliferación y el moco cervical comienza a fluidificarse y a cristalizar en forma arborescente (en helechos) en función de su alto contenido de cloruro sódico determinado por la acción estrogénica.

Fase periovulatoria (días 13 al 14)

En este período se alcanza el pico máximo de secreción de estradiol, con niveles entre 200 y 450 pg/mL. Entre 24 y 48 horas después de este pico, aparecen los de LH y FSH, que a su vez alcanzarán sus valores máximos entre 16 y 24 horas antes de la ovulación. Una vez ocurrida la

ovulación, disminuyen los niveles de estrógenos, y la progesterona, que durante la fase folicular había mantenido unos niveles bajos, aumenta lentamente

En esta fase el endometrio alcanza la máxima proliferación y comienzan a aparecer los primeros signos de una transformación secretora; el moco cervical tiene sus máximas características de filancia, fluidez y cristalización, y la temperatura basal presenta un nadir.

Fase luteínica inicial (días 15 al 21)

Después de la ovulación hay un período de cerca de 3 días en el cual, a partir de los restos foliculares y por la acción fundamental de la LH, se formará el cuerpo lúteo, que será el elemento funcional protagonista de la segunda mitad del ciclo menstrual.

Esta fase se caracteriza por un incremento rápido de los niveles plasmáticos de progesterona, que se relacionan con la maduración inicial del cuerpo lúteo. Los estrógenos, tras una fase de disminución postovulatoria, vuelven de nuevo a incrementarse, si bien no de forma tan manifiesta como en la fase preovulatoria. La LH y la FSH disminuyen progresivamente hasta alcanzar, al final de esta fase, valores análogos a los encontrados en el período folicular.

El endometrio se transforma netamente en secretor, esto es, idóneo para permitir el anidamiento del huevo en el útero, en caso de que haya fecundación.

Fase luteínica media (días 22 al 24)

El cuadro hormonal corresponde a una actividad máxima del cuerpo lúteo. La progesterona alcanza sus máximas concentraciones plasmáticas, entre 10 y 20 ng/mL, y los estrógenos alcanzan un segundo pico (si bien inferior al de la fase periovulatoria) de entre 150 y 250 pg/mL.

Las gonadotropinas presentan los niveles más bajos de todo el ciclo menstrual, de acuerdo con la acción del *feedback* negativo ejercido conjuntamente por estrógenos y progesterona.

El endometrio tiene unas características secretoras evidentes, con un desarrollo muy acusado de las luces glandulares, y la secreción de moco cervical vuelve a disminuir notablemente, siendo éste, además, espeso, no cristalizante, no filante y con dificultad manifiesta para su penetración por parte de los espermatozoides.

Fase luteínica tardía o luteolítica (días 25 al 28)

Se caracteriza porque empieza a declinar la secreción hormonal, tanto de progesterona como de estradiol, acompañada de un inicio de incremento de las gonadotropinas, fundamentalmente de la FSH. El cuerpo lúteo va regresando funcionalmente, de manera progresiva, por el fenómeno de la luteólisis, hasta que los niveles hormonales esteroideos disminuyen prácticamente a cero. Al disminuir los niveles plasmáticos, deja de actuar el *feedback* negativo sobre las gonadotropinas, como ya hemos mencionado, y se incrementan fundamentalmente los niveles de FSH. Los niveles bajos de esteroides ováricos determinan el esfacelamiento de la mucosa endometrial y el inicio del flujo menstrual. Las variaciones hormonales que ocurren durante el ciclo menstrual se pueden apreciar en la Figura 79.5.

BIBLIOGRAFÍA

Adashi EY. The ovarian life cicle. En: Yen SSC, Jaffe RB (eds.). *Reproductive Endocrinology,* 3ª ed. Tokyo, Saunders Philadelphia, 1991; 181-237.

Barreca A, Minuto F, Volpe A, Cecchelli E, Cella F, Del Monte P, Artini P, Giordano G. Insulin-like growth factor-I, IGF-I and IGF-I binding protein in the follicular fluids of growth hormone treated patients. *Clinical Endocrinology* 1989; 32:497-505.

Beato M. Gene Regulation By Steroid hormones. *Cell* 1989; 4:335-344.

BIlezikjian LM. Activin- Inhibin B and follistatin as autocrine paracrine factors of the rat anterior pituitary. En*:* Burger HG Findlay, Roberston D (eds.). *Inhibin and Inhibin related proteins* Frontiers in Endocrinology. Ares Serono Symposia, 1994; 3: 81-99.

Botella J. Los mecanismos de la ovulación. En: Botella J. *El Ovario, Fisiología y Patología*. Madrid, Díaz de Santos, 1995; 49-55.

Bryant-Greenwood FD. Relaxin as a new hormone. *Endocr Rev* 1982; 3:62-75.

Channing CP, Pomerantz SH. Studies on an OMI partially purified from porcine and human follicular fluid. En: Franchimont P, Channing CP (eds.). *Intragonadal regulation of reproduction*. New York, Academic Press, 1981; 81-87.

Deffieux X, Antoine JM. Inhibines, activines et hormone anti-müllerienne: structure, signalisation, rôles et valeur predictive. En : *medicine de la reproduction Gynecologie Obstetrique Fertilite* 2003; 31:900-911.

Ferin M, Van Vugt D, Wardlaw S. The hypothalamic control of the menstrual cycle and the role of endogenous opioid peptides. *Rec Progr Horm Res* 1984; 40:441-486.

Findlay JK. An update on the roles of inhibin activin and follistatin as local regulators of folliculogenesis. *Biol Reprod* 1993; 48:15-23.

Giordano G, Baseca A, Minuto F. Growth factors in the ovary. *Endocrinol Invest* 1992; 15:689-707.

Gorski J, Welshons WV, Sakai D, Hansen J, Kassis J, Shull J, Stack G, Campen C. Evolution of a model of estrogen action. *Recent Prog Horm Res* 1986; 42:297-329.

Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates. Facts and hypotheses. *Endocrine Reviews* 1996; 17:121-155.

Haukkamaa M. Membrane-associated steroid hormone receptors. En: Clark C R. *Steroid hormone receptors*. Chichester, Ellis Horwood Ltd., 1987.

Hillensjö T. Steroid byosynthesis by granulosa thecal and stromal cells: their interaction. En: Franchimont P, Channing CP. *Intragonadal regulation of reproduction*. New York, Academic Press, 1981; 33-60.

Hillier SG, Miro F. Inhibin. Activin and Follistatin. Potential roles in ovarian physiology. Ann New York Acad Sci, 1993; 687:29-38.

Hodgen GD. The dominant ovarian follicle. *Fertility and Sterility* 1982; 38:281-296.

Hodgen GD. The control of folllicle development ovulation and luteal function. En: Naftolin F, De Cherney AH (eds.). *Lessons from in vitro fertilization*. New York, Serono Symposia Publications. Raven Press, 1997; 177-196.

Hsueh AJ, Jones BB. Extrapituitary effects of LHRH *Endocr Rew* 1981; 2:347-352.

Jensen EV. Cytoplasmic versus nuclear localization of steroid hormone receptors: A historical perspective. En: Clark CR. *Steroid Hormone Receptors*. Chichester, Ellis Horwood Ltd., 1987.

Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Rec Prog Horm Res* 1980; 36:53-68.

Knobil E, Wildt L. Neuroendocrine control of ovarian function in Higher. En: Leyendecker G, Stock H, Wild L (eds.). *Brain and Pituitary peptides*. New York , Karger Basel, 1983; 11-27.

Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, Gustaffsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β. *Endocrinology* 1997;138:863-870.

Leyendecker G, Wildt L. Treatment of infertility with pulsatile administration of GnRH in hypothalamic Amenorrea. En: Leyendecker G, Stock H, Wild L (eds.). *Brain and Pituitary peptides*. New York, Karger Basel, 1983; 89-112.

Mayo KE. Inhibin and Activin. Molecular Aspect of regulation and function. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5:407-415.

O´Malley BW, Strott CA. Steroid hormones: Metabolism and mechanism of action. En: Yen SSC, Jaffe RB (eds.). *Reproductive Endocrinology,* 3ª ed. Tokyo, Saunders Philadelphia, 1991; 157-180.

Poisner AM, Thrailkill K, Poiser R, Handwerger S. Relaxin stimulates the suynthesis and release of prorenin from human decidual cells: Evidence of paracrine regulation. *J Clin Endocr Metab* 1990; 70:1765-1767.

Rivier J, Spiess J, Vale W. Purification and partial characterization of inhibin from porcine follicular fluid. *Biochem Biophys Res Com* 1985; 133:120-126.

Segaloff DL, Sprengel R, Nikolics K, Ascoli M. Structure of the lutropin/choriogonadotropin receptor. *Rec Prog Horm Res* 1990; 46:261-303.

Skinner MK, Lobb D, Dorrington JH. Ovarian thecal/interstitial cells produce an epidermal growth-like susbstance. *Endocrinology* 1987; 121:1892-99.

Tresguerres JAF. Biosíntesis de las hormonas sexuales. En: Botella J. *El Ovario, Fisiología y Patología*. Díaz de Santos, 1995; 49-55.

Tresguerres JAF. Factores de crecimiento del ovario. En: Botella J. *El Ovario, Fisiología y Patología*. Madrid, Díaz de Santos, 1995; 117-124.

Tresguerres JAF, Tresguerres Centeno AF, Salamé F. Reproducción II. El eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En: Tresguerres JAF, Aguilar, Devesa, Moreno (eds.). *Tratado de Endocrinología Básica y clínica*. Madrid, Sintesis, 2000; 621-653.

Tresguerres JAF, Salazar Nussio V. Endocrinología Reproductiva. *Avances en Farmacología y Farmacoterapia*. Madrid, Acción Medica, 2003; 149-192.

Tsafiri A, Bar Ami S. Oocite maturation inhibitor. En: Channing C, Segal SJ (eds.). *Intraovarion control mechanisms*. New York, Plenum Press, 1982; 145-160.

Weiss G. Physiology of Relaxin. En: Gold JJ, Josimovitch JB (eds.). *Gynecological Endocrinology*. London , Plenum Press New York, 1989; 83-88.

Xiao S, Robertson DM, Findlay JK. Effects of activin and FSH-dupressing protein follistatin on FSH receptors and differentiation of cultures rat granulosa cells. *Endocrinology* 1992; 131:1009-1016.

Yang KP, Samaan NA, Ward DN. Corpus luteum LH-receptor binding protein inhibitor, LH-RBI. *Endocrinol* 1976; 98:233-238.

Yen SSC. The hypothalamic control of pituitary hormone secretion. En: Yen SSC, Jaffe KRB (eds.). *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia, Saunders, 1991; 65-104.

Zeleznik AJ. Follicle selection in primates. En: Tsafiri A, Dekel N (eds.). *Follicular Development and the ovulatory response*. *Serono Symposia Review* 1989; 23:1-10.

Zhang Z *et al*. Transforming growth factor beta enhances basal and FSH stimulated inhibin production by rat granulosa cells in vitro. *Molec Cell Endocr* 1988; 58:161-66.

Zhang ZW *et al*. Direct inhibition of rat granulosa cell inhibin production by epidermal growth factor in vitro. *Molec Cell Endocr* 1987; 54:213-220.

Capítulo 80

Fisiología del testículo

Jesús A. F. Tresguerres y Verónica Salazar

- Introducción
- Anatomía funcional del aparato reproductor masculino
- Función endocrina del testículo
- Regulación testicular
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El testículo o glándula sexual masculina posee dos funciones diferentes pero, a la vez, íntimamente relacionadas con la reproducción: la producción y almacenamiento de células germinales masculinas (espermatozoides), y la biosíntesis y secreción de hormonas sexuales masculinas (andrógenos). Los primeros, producidos por los túbulos seminíferos, son transportados por un sistema de conductos desde el testículo al exterior para el proceso de fertilización. Los segundos, producidos en las células intersticiales de Leydig, se encargan de la virilización del individuo. Como se puede ver, la compartimentalización estructural en túbulos seminíferos e intersticio crea una división topográfica de la doble función del testículo: espermatogénesis y esteroidogénesis.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

Está compuesto por los testículos o gónadas masculinas, un sistema de conductos que incluye las vesículas seminales y glándulas sexuales accesorias como la próstata y, además, unas estructuras de soporte, como son el escroto y el pene.

Los **testículos** son un par de estructuras ovoides con un diámetro de alrededor de 5 cm, que pesan en torno a los 15 g, y que se encuentran en el interior de las bolsas escrotales por fuera de la cavidad abdominal. Los testículos se desarrollan a partir de estructuras cercanas a los riñones, localizadas por lo tanto en la pared abdominal posterior. Al final del embarazo, descienden a través del conducto inguinal para alojarse en las bolsas. Contienen varios túbulos muy retorcidos denominados **túbulos seminíferos**, donde ocurre la producción de los espermatozoides. Estos túbulos se continúan a través de los **conductos eferentes** y la denominada red testicular (*rete testis*) con el **epidídimo**, un órgano con forma de vírgula localizado a lo largo del borde posterior testicular que tiene tres porciones. La cabeza, donde los conductos eferentes se unen al epidídimo, el cuerpo o porción central, y la cola, porción inferior que desemboca en el **conducto deferente**, de mayor diámetro que los anteriores y más recto. El conducto deferente tiene alrededor de 45 cm de longitud y asciende por el conducto inguinal hasta la cavidad pélvica, donde rodea a la vejiga urinaria y termina en las ampollas que se continúan con los conductos eyaculadores que desembocan en la **uretra** a través de la **próstata** (Fig. 80.1). La **uretra** es el conducto terminal de los sistemas reproductor y excretor, que sirve de paso tanto al semen como a la orina. Mide alrededor de 20 cm y se divide en tres partes: la uretra prostática, de 2 a 3 cm de longitud, que atraviesa la próstata; la uretra membranosa, de 1 cm, que atraviesa el diafragma urogenital, constituido por las ramas musculares isquiática y púbica; y la uretra peneana, que pasa entre los cuerpos cavernosos del pene, tiene una longitud de 15 cm y termina en el orificio uretral externo.

Las glándulas sexuales accesorias son las encargadas de la secreción de la mayoría de la porción líquida del semen. Las **vesículas seminales** son estructuras bolsiformes muy acodadas, localizadas en la base de la vejiga urinaria, que desembocan en los conductos eyaculadores. Su secreción está formada por un líquido viscoso alcalino, que contiene fructosa, prostaglandinas y fibrinógeno (Fig. 80.1). La alcalinidad de la secreción prostática ayuda a neutralizar la acidez del tracto genital femenino, que inactivaría a los espermatozoides. La fructosa sirve como elemento energético para los espermatozoides, y las prostaglandinas contribuyen a su viabilidad y motilidad. El fibrinógeno permite la coagulación del semen tras la eyaculación.

La **próstata** es una glándula en forma de castaña localizada por debajo de la vejiga urinaria, rodeando a la primera porción uretral, que secreta hacia ésta un líquido lechoso que contiene ácido cítrico y enzimas que contribuyen a la coagulación seminal. Este líquido supone cerca del 25% del semen y ayuda a la viabilidad espermática.

La próstata incrementa gradualmente su tamaño desde el nacimiento hasta el comienzo de la pubertad, para aumentar muy rápidamente durante ésta y permanecer estable hasta los 40 años. Después pueden ocurrir incrementos adicionales.

Las **glándulas de Cowper** o glándulas bulbouretrales están localizadas a ambos lados de la uretra membranosa, tienen el tamaño de guisantes y secretan una sustancia lubricante alcalina que protege a los espermatozoides. También lubrican el glande peneano durante las relaciones sexuales.

El **pene** es un órgano cilíndrico, que sirve para depositar el semen en la vagina. Está formado por tres masas cilíndricas unidas por un tejido fibroso denominado túnica albugínea. Las dos masas dorsales son los cuerpos cavernosos, y la masa ventral, más pequeña, es el cuerpo esponjoso, en cuyo interior se encuentra la uretra. Las tres masas están rodeadas por fascia y piel y consisten fundamentalmente en tejido eréctil más o menos relleno de grandes lagos sanguíneos. Mediante el estímulo sexual aumenta el aporte sanguíneo arterial al pene, que al dilatarse comprime las venas que lo drenan; la sangre queda atrapada y se produce la erección. Cuando cesa el estímulo, las arterias se constriñen, cesa el aporte sanguíneo y las venas vuelven a trabajar normalmente, con lo que el pene recupera su flaccidez de reposo.

Túbulos seminíferos

Los túbulos seminíferos presentan un epitelio con cuatro a ocho filas de células redondeadas con una luz central. La base de las más periféricas descansa sobre una membrana basal y un armazón fibroso celular que sostiene el epitelio germinal y que Clermont denominó membrana limitante. Las células que comprende el epitelio poliestratificado son de dos clases: células germinales y células de Sertoli (Fig. 80.1).

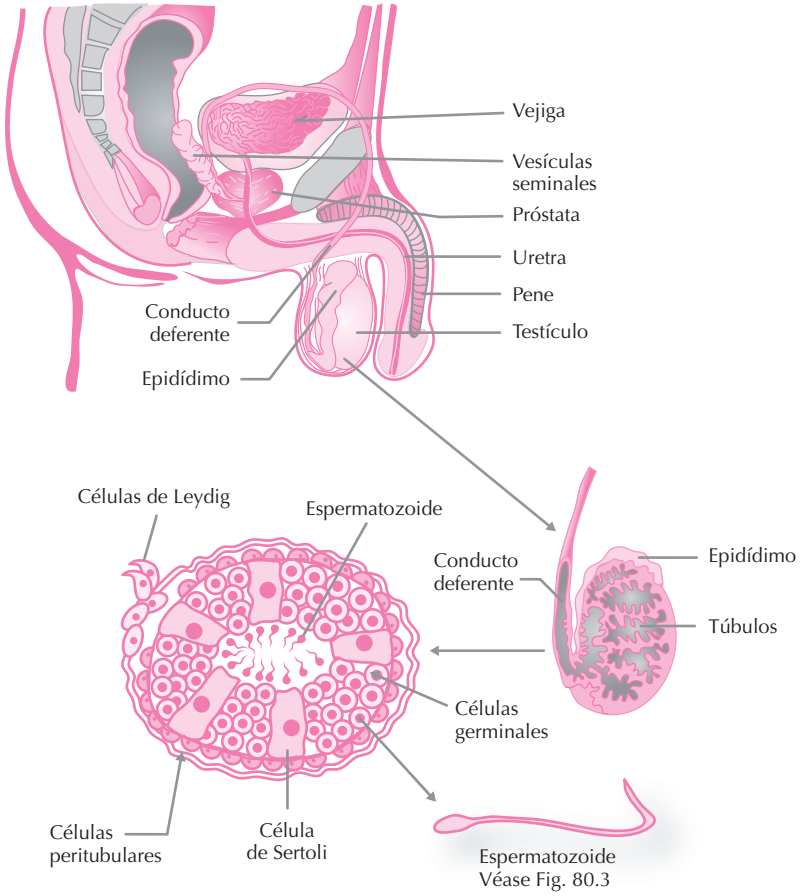


Figura 80.1. Esquema del aparato reproductor masculino.

a) Células germinales

Constituyen la mayor parte del túbulo seminífero y se distribuyen de forma ordenada desde la membrana basal a la luz tubular, de menos a más diferenciadas. Las que descansan sobre la membrana son las espermatogonias, de las que pueden distinguirse tres tipos según sus propiedades tintoriales: A oscuras, A claras y B, que se encuentran en distinto estadio madurativo. Las espermatogonias tienen pequeño tamaño, son redondeadas y aparentemente tienen una profase más larga que otras células.

La espermatogénesis es el conjunto de transformaciones citológicas que sufren las espermatogonias para transformarse en espermatozoides. La primera fase (replicación de la célula germinal o *stem cell*) consiste en la proliferación por mitosis de las espermatogonias para mantener el número de estas células y obtener espermatocitos primarios. Es típica su citocinesis incompleta, formando espermatocitos primarios unidos por puentes intercelulares.

En la segunda fase, y en respuesta a señales desconocidas, los espermatocitos primarios empiezan una meiosis. Durante la primera división meiótica estas células sufren una serie de cambios nucleares característicos que dan lugar a dos células más pequeñas con número haploide de cromosomas denominadas espermatocitos secundarios. Éstos entran en la segunda división meiótica y se transforman en espermátides cerca de la luz del túbulo.

Durante la tercera fase no se producen más divisiones, sino que cada espermátide sufre un proceso de metamorfosis y maduración (espermiogénesis) que transforma una célula convencional en una altamente especializada con capacidad de movimiento derivada del flagelo. Los cambios son de tipo nuclear (migración desde el centro de la célula hasta una posición periférica), formación del acrosoma, desarrollo del flagelo, redistribución del citoplasma asociada a la localización excéntrica del núcleo y espermiación (vertido del espermatozoide formado en la luz del túbulo), liberándose un resto citoplásmico denominado cuerpo residual, que queda dentro de las células de Sertoli (Fig. 80.2).

Las células del epitelio germinal proliferan constantemente a lo largo de la vida del hombre adulto, ya que se requiere un continuo aporte de células germinales precursoras. Al principio de cada ciclo espermatogénico se produce una línea celular adicional, que permanece inactiva o dormida hasta el ciclo siguiente, en el cual la espermatogonia tipo A da lugar al tipo B y, posteriormente, se transforma en el espermatozoide maduro. Esta espermatogonia durmiente da lugar al dividirse a una nueva generación de

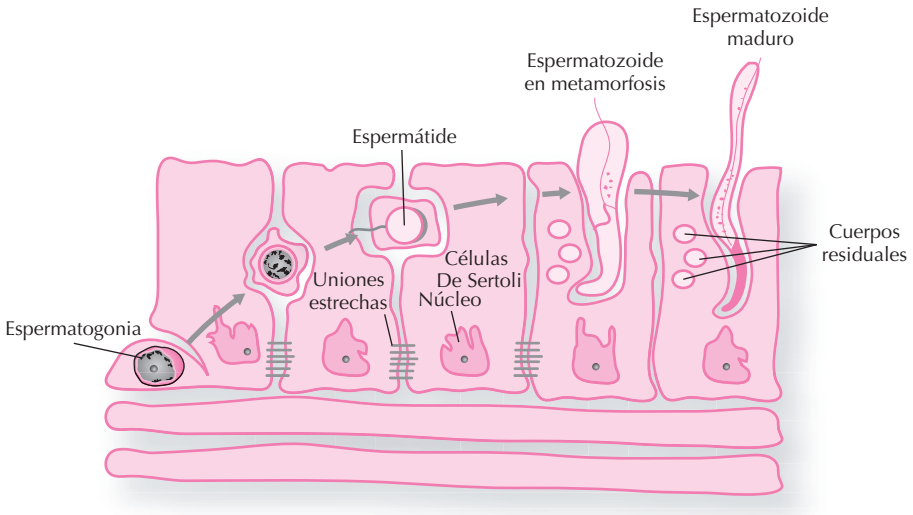


Figura 80.2. Espermatogénesis en el seno de las células de Sertoli.

líneas celulares y a otra nueva generación de espermatogonias tipo A, repitiéndose de nuevo el proceso.

La espermatogénesis en el hombre se inicia en la pubertad y se mantiene durante toda la vida. Todo el proceso dura unos 74 ± 5 días. Los espermatozoides vertidos en la luz tubular carecen de movilidad y en este momento son en su mayor parte incapaces de fecundar. En su recorrido por la red testicular, conductos eferentes, epidídimo y conducto deferente se nutren con las secreciones del epitelio de estas estructuras, condicionadas por la testosterona. Por tanto, esta hormona está implicada en la espermatogénesis mediante una acción trófica sobre el líquido seminal. Éste es algo más que un simple vehículo, ya que aporta los elementos nutritivos necesarios para la maduración y el metabolismo de los espermatozoides que, al carecer de citoplasma, necesitan de estas sustancias para su supervivencia y movilidad. Esta última función y la capacidad fecundante las adquieren durante su recorrido por el epidídimo, que dura unas dos semanas.

Los espermatozoides salen al exterior mediante la eyaculación. El eyaculado está formado además por el líquido de las glándulas bulbouretrales de Cowper y, sobre todo, por las secreciones de las vesículas seminales y de la próstata, que junto con los espermatozoides testiculares, forman el líquido seminal. La composición del líquido seminal o semen cambia de día a día en el mismo individuo, y el volumen del eyaculado varía en hombres normales entre 2 y 6 mL. Presenta un 6% de proteínas y es rico en hidratos de carbono.

Entre los componentes del semen, la fructosa producida en las vesículas seminales, el citrato y la fosfatasa ácida elaborados en la próstata se relacionan con la producción de testosterona. El número de espermatozoides varía mucho entre los individuos normales y en el mismo hombre con el número de eyaculaciones, siendo los límites de normalidad entre 20 y 200 millones por cm^3. En hombres fértiles, más del 60% de los espermatozoides tienen movilidad *in vitro* al cabo de tres horas tras la eyaculación. El porcentaje de formas anormales no debe exceder nunca del 20%.

El espermatozoide maduro de cada especie de mamífero tiene un aspecto distinto. El espermatozoide humano tiene una cabeza y una cola. La cabeza está constituida por el núcleo y el acrosoma, y la cola por el cuello, la parte intermedia, la parte principal y la parte final. Esta cola es un flagelo que contiene una serie de filamentos. Gracias a la energía suministrada por las mitocondrias del cuello, estos filamentos imprimen movimiento al flagelo, permitiendo el desplazamiento de los espermatozoides (Fig. 80.3).

La espermatogénesis se altera por el calor. Más concretamente, se ve afectada por la temperatura corporal de 37 °C. Por ello, los testículos, formados originalmente en estructuras vecinas al riñón primitivo o mesonefros, emigran a lo largo de la vida fetal hasta localizarse en las bolsas escrotales, fuera del abdomen y siendo de esta forma susceptibles de ser refrigerados gracias a la rugosa piel escrotal. Si ello no ocurre aparece la criptorquidia, caracterizada por la presencia de testículos intraabdominales y por alteraciones de la fertilidad.

b) Las células de Sertoli

Son altas, se extienden radialmente desde la membrana basal en dirección a la luz tubular y, hasta hace poco tiempo, se suponía que su función era únicamente de sostén de las células germinales. Últimamente han cobrado un enorme interés por su participación en el transporte de sustancias dentro del túbulo seminífero, en el metabolismo de las células germinales, en el control de la espermatogénesis y en la producción de sustancias que controlan los niveles de hormona foliculoestimulante (FSH), como se verá más adelante.

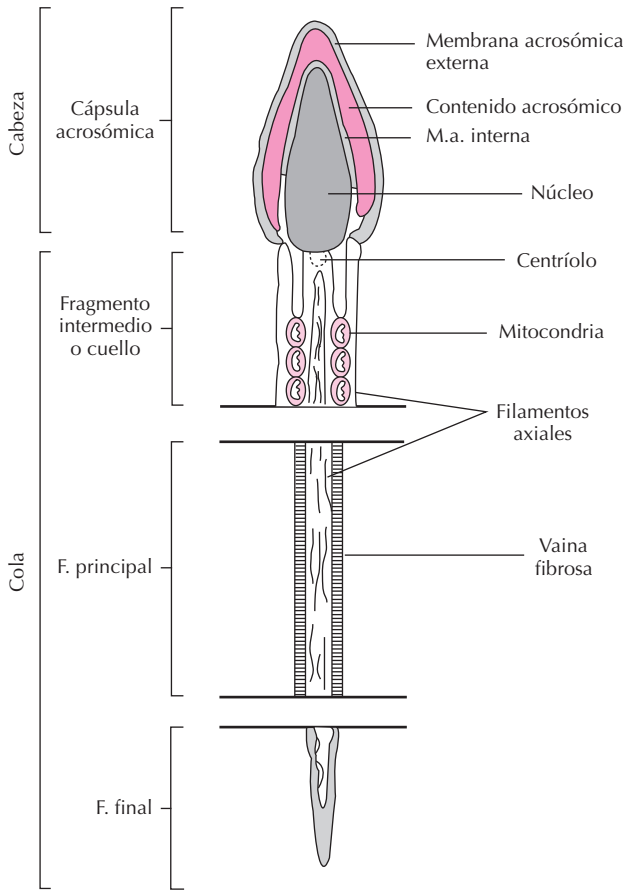


Figura 80.3. Estructura del espermatozoide humano.

Las células de Sertoli forman uniones apretadas (*tight junctions*) a nivel de sus membranas en contacto con la membrana basal del túbulo seminífero, impidiendo de esta forma (o dificultando al menos) el paso de sustancias desde el intersticio testicular hasta el interior de los túbulos. Esto constituye la denominada *barrera hematotesticular*, hoy llamada barrera de células de Sertoli, que presenta una permeabilidad altamente selectiva basada en los sistemas de transporte de estas células. Las células de Sertoli tienen receptores para la FSH y, bajo su estímulo, producen toda una serie de sustancias biológicamente activas. Los metabolitos sintetizados en respuesta a la FSH incluyen gran cantidad de intermediarios energéticos, como el lactato, y otras sustancias, como la transferrina y la ceruloplasmina, que se secretan posteriormente a la luz del túbulo seminífero, donde las células germinales los utilizan para llevar a cabo su metabolismo de una manera eficaz. Las células germinales se encuentran de una u otra forma englobadas dentro del citoplasma de las células de Sertoli e incluso los cuerpos residuales procedentes de la espermatogénesis son fagocitados por las mismas (Fig. 80.2).

La testosterona que penetra en el túbulo seminífero se transforma en su metabolito activo, la 5α-dihidrotestosterona (DHT), mediante una reducción del doble enlace en el anillo A. Las células de Sertoli producen proteína de unión a andrógenos (ABP, *androgen-binding protein*), una sustancia que es capaz de unir testosterona y DHT con gran afinidad. La ABP actúa como transportadora a través de la barrera hematotesticular e introduce en el interior del túbulo seminífero las grandes cantidades de testosterona necesarias para la espermatogénesis.

Las células de Sertoli producen también otra serie de sustancias cuya finalidad es variable y que incluyen factores de crecimiento como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF, *fibroblast growth factor*) y la somatomedina C o factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), un péptido de 70 aminoácidos estimulante del crecimiento que actúa de forma sinérgica con la FSH. Otra sustancia presente en las células de Sertoli es la clusterina, que determina un apelotonamiento de éstas. Estas células producen además factor de crecimiento seminífero (SGF, *seminiferous growth factor*), una proteína con un peso molecular de 14 000 a 16 000 que parece estimular la proliferación de las propias células de Sertoli de forma autocrina.

Últimamente se ha visto también que producen factor de células madre (SCF, *stem cell factor*), un péptido que se une al producto del protooncogén *c-kit* presente en las membranas de las espermatogonias. El c-kit parece ser necesario en el testículo para estimular la división de las espermatogonias antes de entrar en meiosis.

Intersticio

a) Células de Leydig

Las hormonas masculinas, o andrógenos, se producen en las células intersticiales de Leydig, que constituyen el órgano endocrino testicular. Estas células se encuentran situadas entre los túbulos seminíferos y en íntimo contacto con los vasos sanguíneos y los linfáticos testiculares. Derivan de los fibroblastos y como tales células de Leydig, no se dividen. Tienen forma poligonal con un núcleo grande y ovalado, abundancia de retículo endoplasmático liso en forma de túbulos interconectados y mucho menos retículo endoplasmático rugoso.

Los productos de secreción del testículo humano son fundamentalmente la testosterona (T) y, en pequeñísimas cantidades, también el estradiol-17β (E_2). La T y el E_2, como todos los esteroides, se sintetizan a partir del colesterol. Solamente las células de Leydig poseen todos los sistemas enzimáticos necesarios para la biosíntesis de testosterona, mientras que los túbulos seminíferos, al carecer de los sistemas enzimáticos iniciales, no juegan ningún papel.

FUNCIÓN ENDOCRINA DEL TESTÍCULO

Biosíntesis y secreción de andrógenos

La síntesis androgénica sucede mediante diversas etapas. El mecanismo principal entraña la conversión del

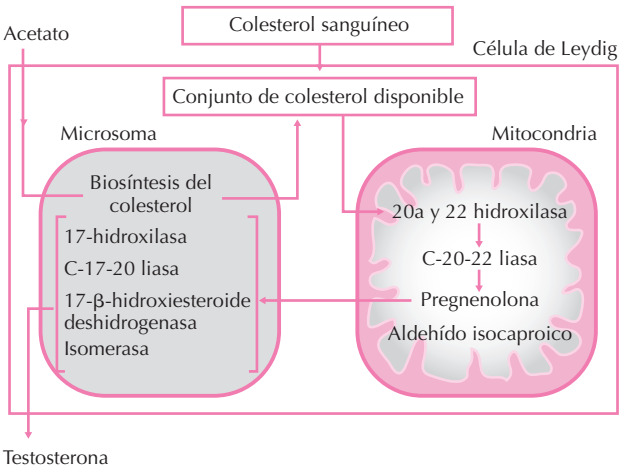


Figura 80.4. Situación de las enzimas que intervienen en la síntesis de testosterona en las células de Leydig.

colesterol, que es un esterol C27, en la testosterona, que es un C19, aunque también es necesaria la biosíntesis previa del colesterol a partir de acetato. Los pasos de esta transformación se pueden resumir de la siguiente manera (Fig. 80.4):

a) Desdoblamiento o rotura de la cadena lateral del colesterol para formar esteroides C21: pregnenolona.
b) Rotura de la cadena lateral de los esteroides C21 para formar esteroides C19 como la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la androstendiona.
c) Reducción de la androstendiona hasta formar testosterona.

Durante este proceso, y al igual que se veía con más detalle en la esteroideogénesis adrenal (veáse el Capítulo 73), el paso de acetato a colesterol ocurre en los microsomas, desde los cuales se transfiere a la mitocondria para formarse pregnenolona y de allí de nuevo a los microsomas para formar andrógenos. Las fases iniciales de la esteroidogénesis dependen de la existencia de las proteínas de regulación aguda de la esteroidogénesis (StAR, *steroidogenic acute regulatory proteins*). Las proteínas StAR son una familia de fosfoproteínas mitocondriales inducidas por hormonas tróficas, que inducen la aparición de lugares de contacto entre las membranas mitocondriales, generando un puente lipídico que permite el paso del colesterol entre las membranas externa e interna. Posteriormente, maduran hasta la forma de 30 kD, con lo que las membranas se separan de nuevo y se bloquea el transporte de colesterol, que es precisamente el factor limitante en el comienzo de la esteroidogénesis.

De esta forma, el comienzo de la esteroidogénesis en las células de Leydig del testículo estará inducido por la unión de la LH (hormona luteinizante) a la porción extracelular de su receptor, y la activación de una proteína G, que activando la producción de AMP cíclico, estimula la vía de la fosfoquinasa A, la cual a su vez activa la transcripción del gen de las StAR. Este gen, que ya ha sido aislado y caracterizado, presenta en el promotor un lugar de unión para el factor esteroidogénico (SF-1, *steroidogenic factor*), el cual regula la expresión de los genes de las hidroxilasas esteroideas y es además un factor esencial para la organogénesis de las gónadas.

Las células de Leydig poseen receptores de membrana específicos para LH, lo que permite que ésta ejerza su acción reguladora sobre la T. La acción de la LH consiste, además de la activación de las proteínas StAR, en estimular la enzima desramificante, que elimina la cadena lateral del colesterol para que se transforme en pregnenolona, aunque también estimula la $C_{17\text{-}20}$ liasa y la 17 α hidroxilasa. Estas acciones están mediadas por el AMP cíclico, que no sólo activa la biosíntesis de testosterona, sino también la síntesis de proteínas celulares y la renovación de las propias células de Leydig. Existen otros factores distintos a la LH que modulan la capacidad de respuesta de la célula de Leydig. La secreción de testosterona por el testículo presenta tres períodos claramente diferenciados: uno fetal, otro infantil, y el definitivo, que comienza con la pubertad.

1. Período fetal. Durante la *vida fetal*, en el embrión de 70 días los testículos humanos aumentan de tamaño y experimentan un período de actividad. Desde ese momento ya son capaces de formar testosterona a expensas de un cierto número de precursores, y a partir de este período, ya la testosterona puede medirse en el feto hasta el momento del nacimiento. Puesto que la diferenciación de los conductos de Wolf y del seno urogenital se produce en ausencia de hipófisis fetal, parece lógico pensar que la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) placentaria sea la responsable de la estimulación de dicha síntesis. Así, en el tercer trimestre de embarazo, al disminuir la concentración de hCG se observa una disminución proporcional de la testosterona fetal. En este momento, los testículos experimentan un período de disminución de actividad que culmina después del parto.
2. Luego vienen los períodos de la lactancia y la infancia, durante los cuales sabemos que los testículos se encuentran prácticamente "congelados", dado que presentan una actividad muy baja.
3. Período puberal. En la *fase puberal* se observa de nuevo un incremento de secreción, inicialmente durante el sueño, relacionado con los picos de secreción nocturna de la FSH y la LH. La secreción va aumentando paulatinamente durante toda la pubertad, hasta llegar a la edad adulta, donde la testosterona se segrega de forma pulsátil y con un ritmo circadiano, con un máximo entre las 6 y 8 horas de la mañana y un mínimo a entre las 20-22 horas.

4. Período adulto. La secreción testicular de la T alcanza los 7 mg/día, con unos niveles plasmáticos periféricos de 600 ng/100 mL y en la vena testicular de 75 μg/100 mL, mientras que el estradiol alcanza los 13 μg/día de secreción, con niveles periféricos plasmáticos de 2.5 ng/100 mL y en vena testicular de 130 ng/100 mL.

En la sangre del varón se pueden encontrar productos intermedios del metabolismo esteroideo, como pueden ser la 17-0H-progesterona e incluso progesterona, pero sus funciones biológicas son desconocidas.

La testosterona en el hombre normal se transporta en un 60% unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sexual hormones-binding globulin*), un 20-80% a la albúmina y un 1-3% permanece en estado libre. Sólo esta fracción libre es capaz de intercambiarse en los compartimentos extravasculares e intracelular y, por ende, ser activa biológicamente. Tanto ésta como la unida a la albúmina son susceptibles de ser metabolizadas en el hígado. La SHBG es una proteína de transporte muy específica para testosterona, dihidrotestosterona y 17β-estradiol. Químicamente es una betaglobulina de un peso molecular estimado de 52 000 a 115 000; contiene aproximadamente un 30% de carbohidratos y un único sitio de unión a andrógenos por molécula. Su afinidad por la testosterona disminuye al aumentar la temperatura, y si ésta se eleva a 60 °C se produce una pérdida irreversible de la capacidad de unión (proteína termolábil). La concentración de SHBG en el plasma está regulada por distintas hormonas.

La metabolización de la testosterona puede ocurrir en el doble sentido de transformación en un andrógeno más activo o, por el contrario, en una inactivación a esteroide menos activo que es conjugado y excretado por la bilis o la orina. El metabolismo degradativo de los andrógenos ocurre principalmente en el hígado. Al igual que otras hormonas esteroideas que poseen las características -3-OXO, la testosterona se cataboliza principalmente por la reducción de esta estructura, con la adición de cuatro átomos de hidrógeno.

Aunque los 17-oxosteroides (androsterona y etiocolanolona) son los principales metabolitos de la testosterona, su excreción urinaria no proporciona un índice fiable de su biosíntesis y secreción testicular, ya que otros andrógenos menos potentes, como la androstendiona y la dehidroepiandrosterona, en su mayor parte de origen adrenal, también dan lugar a los mismos metabolitos. Los esteroides se excretan por la orina casi en su totalidad conjugados con los ácidos sulfúrico y glucurónico.

Acciones fisiológicas de los andrógenos

La testosterona, y en general los andrógenos, ejercen amplios y variados efectos sobre el organismo, tanto sobre los órganos sexuales como sobre los no sexuales, actuando sobre receptores intranucleares. Podemos distinguir también dos períodos claramente diferenciados: uno prenatal, en el que actúan sobre la diferenciación sexual, y otro a partir de la pubertad, en el que se ejercen efectos sobre los caracteres sexuales secundarios.

Antes del nacimiento, la testosterona tiene una importancia fundamental en el desarrollo de los conductos de Wolff y de los genitales externos en sentido masculino, así como en la diferenciación sexual cerebral. Estos efectos son irreversibles y solamente ocurren durante un período concreto de la vida fetal (veáse el Capítulo 78).

A partir de la pubertad, cuando se reinicia la producción de testosterona, ésta estimula el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos, haciendo aparecer el bigote y la barba, y aumentando la actividad de las glándulas sudoríparas y sebáceas. La voz se hace más grave a consecuencia de la hipertrofia de la laringe y el engrosamiento de las cuerdas vocales.

Sin embargo, no es la testosterona la verdadera responsable de estas acciones, sino la 5α-DHT, metabolito activo de ésta, formado en la periferia a partir de testosterona por acción del enzima 5α-reductasa. Esta enzima se encuentra en la próstata, vesículas seminales, glándulas sebáceas, riñón, piel, cerebro y otros tejidos. Es este andrógeno el que aumenta la vascularización de los tejidos sexuales y determina el desarrollo de las vesículas seminales y la próstata, aumentando su función secretora. Actúa sobre los genitales externos, con lo que se incrementa el tamaño del pene y se vuelve rugosa y pigmentada la piel del escroto. Además, la 5α-dihidrotestosterona favorece el desarrollo de los túbulos seminíferos y posibilita la acción de la FSH sobre el epitelio germinal, y es capaz por sí sola y a altas dosis de mantener la espermatogénesis en animales hipofisectomizados. Junto con los andrógenos suprarrenales estimula también la libido y la potencia sexual.

La testosterona y la 5α-DHT favorecen el **crecimiento somático** e incrementan la masa corporal y la estatura. Este estímulo, ejercido sobre los huesos largos, se acompaña de un incremento en los niveles de GH y de IGF-1 y de un adelantamiento de la edad ósea y el consiguiente cierre de los cartílagos de conjunción, por lo que el estirón puberal constituye el anuncio de la finalización del período de crecimiento. Los tejidos no sexuales con mayor respuesta a los andrógenos son los músculos y los huesos, aunque los riñones y la laringe son también relativamente sensibles. La testosterona regula numerosas enzimas específicas de tejido y vías metabólicas que difieren entre el hombre y la mujer. Este efecto anabolizante puede comprobarse al observar que son capaces de inducir un balance positivo de nitrógeno, calcio, fósforo y potasio.

Ejercen los andrógenos un efecto negativo específico sobre el cabello, mientras que determinan el crecimiento del vello corporal. Sobre este último parece existir un umbral específico distinto para cada localización. Mientras que el vello axilar y púbico crece tanto en varones como en mujeres por la influencia de los pequeños niveles de andrógenos de origen adrenal que aparecen en la pubertad, se requieren cantidades muy superiores para

estimular el vello abdominal, de la espalda y miembros, por lo que éste crece solamente en los varones. Es también en estos últimos en los que los niveles altos de andrógenos inducen la caída del cabello que lleva a la calvicie, si bien parecen ser necesarios otros factores adicionales para que esto ocurra.

La testosterona y la 5α-DHT estimulan la síntesis de eritropoyetina en el riñón y de esta forma regulan la síntesis de hemoglobina.

En algunos tejidos como el **cerebro**, la testosterona se transforma en estrógenos, por lo que sus acciones pueden estar mediadas por el receptor estrogénico. Esta conversión metabólica es importante en muchas especies, porque interviene en la diferenciación de un cerebro masculino. Durante el desarrollo embrionario temprano el cerebro es, como otros órganos, bipotencial con respecto al desarrollo sexual. En el hombre, la testosterona es la señal que causa que el desarrollo ocurra a través de la vía masculina. En el cerebro, esta señal, paradójicamente, se pone en marcha por la formación de una hormona femenina, el estradiol. No se conoce el mecanismo por el que el estradiol pone en marcha la vía de masculinización, pero parece claro que el receptor de estrógenos está implicado.

Mecanismo de acción de la testosterona

La acción de la testosterona en un tejido determinado está relacionada con la concentración plasmática de la hormona, de las enzimas intracelulares y las proteínas ligadoras. A medida que la testosterona penetra en la célula por difusión simple, se une al receptor androgénico en órganos como el cerebro, la hipófisis y el riñón. En otros tejidos la testosterona se somete a la acción de la 5α-reductasa, dando lugar a la dihidrostestosterona, un andrógeno más potente. La DHT es imprescindible para la diferenciación de determinados tejidos del aparato reproductor masculino, sobre todo los genitales externos, mientras que para el desarrollo de otros órganos del sistema reproductor es suficiente la testosterona.

En el individuo adulto la actividad 5α-reductasa es menor, e incluso la espermatogénesis es normal en varones con deficiencias de esta enzima, lo que indica que la DHT no es del todo imprescindible para la misma. Sin embargo, sigue siendo la DHT la responsable de la mayoría de las acciones androgénicas en el varón adulto, y supone un 10% de la testosterona circulante.

La actuación de los andrógenos testosterona y dihidrotestosterona comienza por su unión a una proteína intranuclear denominada receptor androgénico, que está localizado en el cromosoma X. El receptor androgénico en seres humanos es una proteína de 919 aminoácidos que pertenece a la superfamilia de receptores de los esteroides. La presencia de mayores o menores cantidades de esta proteína determina el grado de respuesta del tejido a los andrógenos (veáse el Capítulo 66). Una vez formado el complejo andrógeno-receptor se producen cambios conformacionales que permiten su interacción con la cromatina mediante los denominados dedos de cinc. Existen segmentos en el ADN que son elementos de respuesta a andrógenos, donde se une el complejo hormona-receptor, lo que produce un aumento de la actividad ARN polimerasa y de la síntesis de ARN, con estímulo de la transferencia del ARN al citoplasma. Esto da lugar a un incremento de la síntesis proteica, crecimiento celular y la diferenciación de la función de los tejidos.

REGULACIÓN TESTICULAR

Regulación hipofisaria: gonadotropinas

Las acciones biológicas de las gonadotropinas en el varón fueron demostradas por primera vez en 1930, cuando se observó que la hipofisectomía era capaz de impedir el desarrollo testicular cuando se realizaba en animales inmaduros, y que estos efectos podían evitarse o hacerse reversibles si diariamente se implantaba tejido hipofisario fresco. Sin embargo, pasaron varias décadas antes de que se estableciese la naturaleza exacta de las gonadotropinas y su modo de actuación sobre el testículo.

Tanto la LH como la FSH se producen en células basófilas de la hipófisis anterior, y entre ambas controlan la función de las gónadas tanto masculinas como femeninas estimulando, por una parte, la maduración y liberación de los correspondientes gametos (gametogénesis), y por otra, la producción y secreción de las hormonas sexuales (esteroidogénesis).

La estructura molecular en subunidades de la LH y la FSH es muy similar a la de la TSH (tirotropina) y la hCG. Químicamente son glucoproteínas constituidas por dos cadenas, las subunidades α y β, fuertemente unidas por enlaces no covalentes. En cada especie, la subunidad α de estas 4 hormonas es estructuralmente idéntica, y tiene 89 aminoácidos y un peso molecular de 14 000, mientras que la subunidad β es específica de cada una de ellas y determina la función biológica de toda la molécula. La FSH tiene una subunidad β de 116 aminoácidos y un peso molecular total de 33 000; la cadena β de la LH tiene 121 aminoácidos y la molécula un peso total de 28 000. Para que exista actividad biológica es necesario que estén unidas ambas subunidades.

Ambas subunidades son el producto de genes distintos localizados en cromosomas diferentes. El gen de la subunidad α se localiza en el cromosoma 6 y está formado por 4 exones interrumpidos por 3 intrones. Los genes de todas las subunidades β se localizan en el cromosoma 19 y se componen de 3 exones y 2 intrones.

Durante la traducción de las subunidades α y β en el retículo endoplásmico rugoso, es precisamente el gen de la subunidad β el elemento limitante en la biosíntesis de las hormonas glucoproteicas. Posteriormente las dos subunidades se unen y las cadenas de carbohidratos comienzan a procesarse. El heterodímero se transporta hasta el aparato de Golgi, donde tienen lugar modificaciones específicas en cada hormona sobre la estructura de carbohidratos.

Acciones biológicas de la LH y la FSH

La LH y la FSH actúan sobre las células diana por medio de receptores específicos de alta afinidad que activan la vía de la adenilato ciclasa y, en alguna medida también, la de la fosfolipasa C y la fosfolipasa A_2.

El receptor para FSH está localizado en la membrana de las células de Sertoli. Es una proteína de peso molecular 75 500 con 3 dominios. El extracelular contiene el extremo aminoterminal y 4 sitios de glucosilación, constituye el punto de interacción de la FSH. El dominio transmembrana está formado por 7 segmentos. Finalmente, el dominio intracelular carboxiterminal está constituido por la porción que se une a las proteínas G estimuladoras.

El receptor para FSH está exclusivamente presente en las células de Sertoli, que además están sometidas a un proceso dinámico de forma que la concentración de receptores varía en cada una de las 14 etapas que constituyen la espermatogénesis, con lo que la acción fisiológica de la FSH es especialmente compleja.

Se puede pensar que la FSH puede actuar a nivel de porciones discretas del túbulo seminífero como lo hace en la rata macho, aunque se han descrito dos tipos de acciones, según se trate de efectos sobre testículos inmaduros o sobre testículos adultos. Sobre los testículos inmaduros aumenta el número de células de Sertoli e incrementa la longitud de los túbulos seminíferos. Sobre el testículo adulto, la unión específica de la FSH a su receptor provoca un cambio conformacional en el complejo, que estimula los procesos ligados a proteínas G, aumentando la producción de AMPc. Esto provoca la activación de la proteinquinasa A, la cual actúa por medio de una cadena de mensajeros para estimular la producción de varias sustancias. Las más importantes son la ABP y la inhibina, aunque también se estimula la producción de transferrina, ceruloplasmina y lactato. Todas ellas actúan regulando la proliferación y maduración de las células germinales. La ABP es el análogo intratesticular de la proteína plasmática SHBG. Químicamente es una glucoproteína dimérica que contiene los monómeros *form 1* (que no se une a concanavalina A) y *form 2* (que sí se une).

La FSH es necesaria para la síntesis inicial de la ABP, pero el nivel puede mantenerse por las altas concentraciones de andrógenos alcanzadas tras la inducción. La ABP se secreta en la luz de los túbulos seminíferos, y allí se une específicamente a la 5α-dehidrotestosterona (5α-DHT) introduciéndola en el túbulo seminífero hasta el epidídimo, donde se degrada. Este mecanismo interviene manteniendo altas concentraciones locales de testosterona en el túbulo seminífero y en el epidídimo, estabilizando las fluctuaciones de la secreción de esta hormona por la célula de Leydig. El complejo ABP-DHT también actúa estimulando los últimos pasos de la maduración de la espermátide e incrementa asimismo la eficacia del proceso meiótico, interviniendo (aunque en menor grado) en la fase proliferativa del desarrollo de las espermatogonias.

La FSH por lo tanto, estimula la espermatogénesis a través de sus acciones sobre la célula de Sertoli, que desempeña un papel muy importante, bien sea a través de la formación de sustancias energéticas como el lactato, que son necesarias para el normal metabolismo de las células germinales, en la síntesis de ABP para vehiculizar 5α-DHT al túbulo, o bien en su propio papel de citoesqueleto participando en la producción de f-actina y vinculina que intervienen en la unión de las células de Sertoli a las germinales.

La FSH estimula el desarrollo de las células germinales hasta la espermátide, pero si no existe testosterona, no se completan las fases finales de la espermiogénesis.

La FSH actúa también disminuyendo el ARNm del receptor para DHT, con un período de desensibilización que dura 16 horas aproximadamente y cuyo significado fisiológico no está de todo claro, aunque juega un papel indudable en la espermatogénesis.

El mecanismo más interesante recientemente descubierto que la FSH pone en marcha en las células de Sertoli es la producción de SCF, ligando del protooncogén *c-kit* presente en las células germinales inmaduras. La interacción SCF-*c-kit* estimula la síntesis de ADN y, por tanto, el crecimiento y la diferenciación en las células germinales. De esta forma parece establecerse una relación estrecha entre las células de Sertoli y las células germinales masculinas que posibilita el crecimiento y diferenciación de estas últimas. La espermatogénesis normal requiere un transporte adecuado de vitaminas y nutrientes al túbulo seminífero y la célula germinal en desarrollo. En la célula de Sertoli se ha descubierto la presencia de receptores para vitamina D, triyodotironina y ácido retinoico que también experimentan cambios a lo largo de la onda espermatogénica. Se han descubierto proteínas ligadoras de vitamina A en las células de Sertoli y en las células germinales, donde parece que facilitan el transporte del ácido retinoico hasta el núcleo, lugar donde se localizan los receptores que activan la transcripción específica de ARN.

Además, por acción de la FSH sobre las células de Sertoli, se incrementa la producción del SCF, que al actuar sobre el *c-kit* presente en la membrana de las células germinales inmaduras, estimula su multiplicación, crecimiento y diferenciación. Finalmente, gracias a la biosíntesis de ABP por parte de las células de Sertoli, el túbulo seminífero puede alcanzar las concentraciones necesarias de 5α-dihidrotestosterona para completar el proceso espermatogénico. Una vez completado dicho proceso, la formación de cuerpos residuales en la metamorfosis de espermátide a espermatozoide suministraría a las células de Sertoli información o material suficiente para producir inhibina/activina, que regularía los niveles de FSH y también alguna función paracrina testicular.

Además de sus acciones sobre la espermatogénesis, la FSH interviene en su propia regulación por medio de la inhibina, como veremos más adelante (Fig. 80.5).

La LH es la responsable del desarrollo y el funcionamiento de las células intersticiales de Leydig. La unión de la LH a su receptor inicia una cascada de reacciones que conducen a la estimulación de la esteroidogénesis y, como último paso, a un aumento de la producción de testostero-

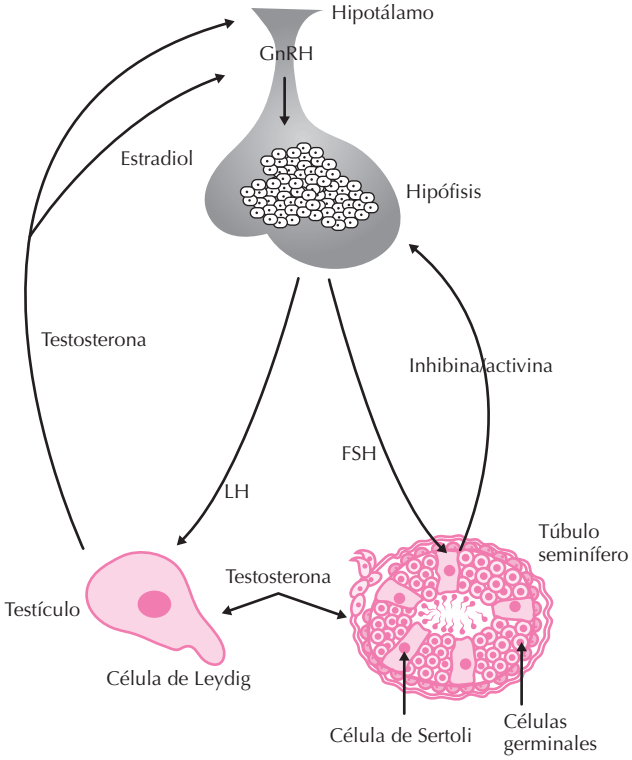


Figura 80.5. Eje hipotálamo-hipófiso-testicular.

na, mediante la activación del enzima desramificante del colesterol, de la 17 hidroxilasa y de la C_{17-20} liasa. Además tiene una acción morfogenética sobre las células de Leydig, adaptándolas a la producción androgénica. La FSH presenta una cierta acción moduladora del receptor de LH.

El receptor para LH se localiza en la membrana plasmática de las células de Leydig. Comparte un 89% de homología con el receptor para FSH. Es una proteína con un peso molecular de 75 000, formada por tres dominios: un dominio extracelular, donde interacciona la molécula de LH, y que presenta 6 sitios de glucosilación; un dominio transmembrana, formado por 7 segmentos que la cruzan; y un dominio intracelular, que contiene el extremo carboxilo terminal, en el que una secuencia de 6 a 8 aminoácidos es la encargada de interaccionar con las proteínas G.

La interrelación entre la LH y los receptores en la membrana de las células de Leydig plantea una serie de interrogantes todavía no bien explicada que parecen indicar que es necesaria la pulsatilidad de LH para conseguir una máxima respuesta de la célula de Leydig. Sólo una pequeña cantidad de receptores debe estar ocupada por hormona para que la estimulación de la síntesis de testosterona sea máxima. Si se mantiene el estímulo de manera permanente, la respuesta de la célula de Leydig puede llegar a disminuirse o incluso a anularse totalmente. Este proceso se denomina "desensibilización". La alteración del propio proceso esteroidogénico se debe a que los estrógenos, producidos por la aromatización de la testosterona sintetizada, bloquearían la 17-20 liasa. Esta situación dura alrededor de 24-36 horas, y podría interpretarse como un mecanismo de regulación local en la propia célula de Leydig para evitar una excesiva liberación de testosterona.

La concentración plasmática de testosterona es el resultado de la influencia de la LH sobre las células de Leydig; a su vez, el nivel de testosterona alcanzado ejerce una acción de *feedback* negativo sobre la LH. La administración de dosis elevadas de testosterona o sus derivados reduce la concentración plasmática de LH y en mucha menor medida la de FSH. Por otra parte, los sujetos con oligospermia o azoospermia presentan niveles elevados de FSH en el plasma, mientras que se mantienen normales los niveles de LH y de testosterona. La concentración de la FSH es por tanto más elevada cuanto más baja es la cuenta espermática, y más importante aún si está detenida la maduración espermática antes de la diferenciación a espermátide.

Los niveles de gonadotropinas presentan unos valores prácticamente estables desde los 15 hasta los 65 años para la LH, y hasta los 55 para la FSH. A partir de estas edades aumentan significativamente los valores plasmáticos de ambas, especialmente los de la FSH.

Tanto la LH como la FSH presentan una secreción pulsátil en el hombre, con un pico aproximadamente cada hora y media o dos horas. Esta secreción pulsátil se inicia ya desde la pubertad e inicialmente es un fenómeno exclusivamente nocturno. A medida que avanza el desarrollo puberal, esta pulsatilidad se extiende también a las horas diurnas, y es una consecuencia directa de la secreción pulsátil hipotalámica de LHRH, ya que la gónada no parece ser indispensable para la adquisición de este patrón de secreción pulsátil.

Acción de la inhibina y la activina sobre la LH y la FSH

Las inhibinas y las activinas son los miembros más conocidos de una superfamilia de numerosos factores de crecimiento y diferenciación, la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β, *transforming growth factor-β*). Estas moléculas tienen una estructura común y unas vías de señalización interdependientes.

Las inhibinas y las activinas son glucoproteínas diméricas que se definen por su acción principal sobre las células gonadotropas hipofisarias: las activinas estimulan la secreción de FSH y las inhibinas la reprimen. Las inhibinas son heterodímeros peptídicos, constituidos por dos subunidades: una subunidad α y una subunidad β, unidas por puentes disulfuro. Las activinas, por otro lado, son homodímeros de la subunidad β.

Las células gonadotropas hipofisarias son la principal diana de activinas e inhibinas. La vía de transducción de estos péptidos pasa por receptores serina/treonina quinasa con un solo dominio transmembrana. La activina se une a un receptor extracelular (ActRII), que recluta otro receptor (de tipo I), y es el complejo el que induce una cascada de fosforilación de mediadores intracelulares, las proteínas S-

MAD. El complejo formado con las S-MAD experimenta una translocación nuclear y actúa sobre genes diana. Se desconoce si la acción se desarrolla sobre el promotor del gen de la FSHβ o por intermediación de otra molécula. En lo que se refiere a la inhibina, existen numerosas hipótesis. Al día de hoy no se conoce con certeza su mecanismo de acción. Podría actuar impidiendo la dimerización de los receptores de la activina, o se podría unir a un receptor específico de membrana que inhibiría la interacción de los complejos S-MAD, o podría incluso activar a otro gen (véase el Capítulo 66).

En el caso del hombre, las dos subunidades de la inhibina se sintetizan en los testículos. Antes de la pubertad su secreción tiene lugar únicamente en las células de Sertoli, mientras que en el individuo adulto su secreción permanece discutida. Hasta ahora se creía que la inhibina se sintetizaba únicamente en las células de Sertoli y que su secreción se estimulaba por células en un estado avanzado de la espermatogénesis, aunque ahora existen algunos datos contradictorios.

En el hombre, durante los 3-6 primeros meses de vida, los niveles de FSH son directamente proporcionales a los de inhibina, por lo que la inhibina no depende de la FSH en este período. Sin embargo, durante la maduración hasta la pubertad, la relación entre FSH e inhibina va a pasar a ser inversamente proporcional, tal como se observa en el individuo adulto. De hecho, la FSH es el mayor regulador de la secreción de inhibina en el hombre adulto. De todas formas, hay que recordar que la inhibina es por otro lado uno de los principales factores implicados en el proceso de retrocontrol inhibitorio de la secreción pituitaria de FSH.

Por último, cabe señalar que el ritmo de secreción de la inhibina es nictameral: la secreción es máxima por la mañana y va decreciendo paulatinamente hasta alcanzar un mínimo al final del mediodía.

La activina, por otro lado, estimula la secreción de FSH de forma paracrina o autocrina en las células gonadotropas hipofisarias, y sus niveles plasmáticos son prácticamente estables a lo largo de la vida.

Numerosos tejidos sintetizan las activinas, pero en el hombre se ha demostrado su síntesis únicamente en la hipófisis y en las células de Sertoli. Se han encontrado receptores para la activina sobre los espermatocitos y sobre las espermátidas. El papel de las activinas sobre las mitocondrias durante la espermatogénesis es particularmente significativo y de gran interés.

Regulación hipotalámica

La secreción de gonadotropinas se encuentra a su vez regulada por la secreción de una hormona hipotalámica, la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), también denominada hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, *luteinizing hormone-releasing factor*), que por vía portal hipotálamo-hipofisaria alcanza la hipófisis anterior, donde estimula la síntesis y la secreción de LH y FSH (Fig. 80.5).

El gen de la GnRH tiene un tamaño aproximado de 4-5 kb, y está compuesto de 4 exones y 3 intrones.

En el cerebro de los vertebrados, las neuronas de la GnRH se localizan en el bulbo olfatorio accesorio, en el tubérculo olfatorio, en el núcleo y tracto de la banda diagonal, en las áreas preóptica y septal, en el órgano vasculoso de la lámina terminal, en el hipotálamo y en la eminencia media. La morfología de los cuerpos neuronales de la GnRH es similar en todas las especies de vertebrados. Los cuerpos celulares están dispersos, pero interconectados por fibras axónicas y dendríticas. Las fibras de la GnRH se dirigen hacia la eminencia media siguiendo tres vías: vía periventricular, vía lateral y vía subquiasmática; terminan en la zona neurovascular, donde contactan con la lámina basal. La GnRH secretada en esta región entra en los capilares fenestrados que forman el sistema porta y es transportada a la hipófisis anterior.

Durante el desarrollo, las neuronas de la GnRH sufren un proceso migratorio desde la placa olfatoria hasta el área preóptica e hipotálamo. Hay variación en la distribución de las neuronas de la GnRH entre las distintas especies.

Síntesis y secreción de la GnRH

La pro-GnRH se localiza principalmente en los cuerpos neuronales, mientras que la GnRH se localiza en fibras y en terminales nerviosas. El péptido asociado a la GnRH (GAP, *GnRH-associated peptide*) y la GnRH proceden del procesamiento proteolítico de la pro-GnRH, y ocupan un compartimento similar dentro de las neuronas. El precursor de la GnRH se localiza preferentemente en los cuerpos neuronales, donde se inicia el procesamiento de la molécula, dando lugar a GnRH y GAP. La LHRH tiene una vida media de muy pocos minutos, por lo cual el control que ejerce sobre el eje hipotálamo-hipófiso-testicular depende de su secreción pulsátil en virtud de una serie de interrelaciones con otras neurohormonas, con los esteroides sexuales, con las gonadotropinas hipofisarias y los neurotransmisores del sistema nervioso central.

Estas interrelaciones se establecen en función de mecanismos de *feedback* tanto positivos como negativos, de los que se han descrito tres tipos: un *feedback* largo, entre la GnRH y los esteroides gonadales; un *feedback* corto, entre la GnRH y las gonadotropinas; y un *feedback* ultracorto, entre la GnRH y su propia secreción modulada a través de los neurotransmisores potencialmente involucrados que incluyen: dopamina (DA), noradrenalina (NA), serotonina, melatonina, prostaglandinas, endorfinas, óxido nítrico y aminoácidos excitatorios.

El generador hipotalámico de pulsos

El patrón de secreción de la GnRH a los capilares del sistema portal hipofisario es fiel reflejo de su sistema de control neural, que supone una serie de descargas periódicas moduladas tanto en amplitud como en frecuencia. Estas descargas, que pueden ser observadas electrofisioló-

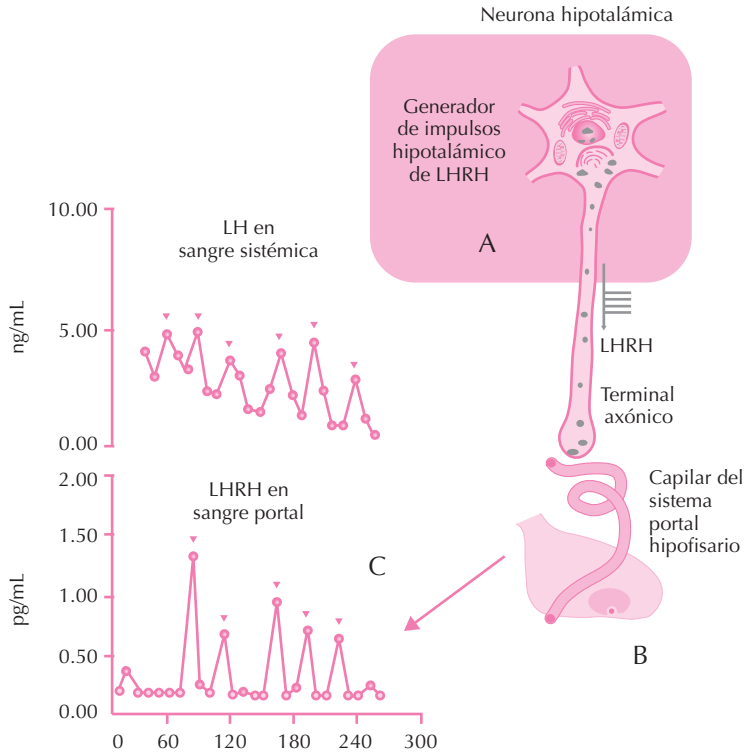


Figura 80.6. Generación de pulsos de LHRH en las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo (*A*). Liberación al sistema portal (*B*). Medida simultánea de LHRH en sangre portal y LH en sangre sistémica (*C*).

gicamente, se correlacionan con el patrón pulsátil de secreción de LH, y han supuesto la base para desarrollar el concepto de "generador hipotalámico de pulsos". Cada pico de LH se ve precedido en 2 a 5 minutos por una descarga de las neuronas del núcleo arcuato. Si se destruye este área hipotalámica, se elimina totalmente la secreción pulsátil de gonadotropinas. Por otro lado, la estimulación eléctrica del mismo determina de nuevo la inducción de pulsos de LH (Fig. 80.6).

El efecto de las catecolaminas, los esteroides sexuales y los componentes del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal modifica la frecuencia y la amplitud de los pulsos de LH por medio de la interacción con el generador hipotalámico de pulsos, que está formado por una agrupación de neuronas que "disparan" periódicamente un tren de potenciales de acción de alta frecuencia y que culminan en la neurosecreción de un pulso de GnRH.

La testosterona puede retardar la actividad del generador hipotalámico de pulsos y, por lo tanto, disminuir la secreción la LH, aunque también se ha descrito que puede disminuir la capacidad de respuesta de la hipófisis al decapéptido, de la misma forma que lo hacen los estrógenos.

En resumen, éstos son los principales de efectos de varios elementos que actúan sobre la GnRH:

a) **Noradrenalina.** Estimula la liberación de GnRH, aumentando su frecuencia de descarga.

b) **Dopamina.** Inhibe la producción hipotalámica de GnRH y, por lo tanto, disminuye la secreción de LH. Su acción se ejerce a través de contactos axo-axónicos entre las neuronas productoras de GnRH y los axones de las neuronas dopaminérgicas, ejerciendo esta última una acción negativa sobre las primeras.

c) **Endorfinas.** Además de los neurotransmisores mencionados, los opiáceos endógenos tienen también un efecto de tipo negativo sobre las gonadotropinas. La betaendorfina es capaz de bloquear la secreción de LH y FSH.

d) **Óxido nítrico.** Es un agente neuroactivo involucrado en el control de la función hipotalámica y, más concretamente, de la función reproductora.

e) **Aminoácidos excitatorios.** Se encuentran ampliamente distribuidos por el sistema nervioso central y, concretamente, en los núcleos hipotalámicos, donde desempeñan un importante papel estimulante de los procesos reproductivos mediante la modulación de la GnRH.

Regulación de las gonadotropinas por la LHRH

La GnRH regula la secreción de la LH y la FSH, pero no de la forma tradicional (es decir, cuanta más hormona, más acción), sino mediante la modificación de su frecuen-

cia de pulsos. De esta manera consigue no solamente incrementar o disminuir los niveles de ambas gonadotropinas, sino que es capaz de controlar por separado la LH y la FSH. Si se administra GnRH por vía intravenosa a razón de un pulso de 10-20 μg cada hora, se mantienen los niveles de LH y FSH en un varón que tenga alterada su función hipotalámica; sin embargo, si se incrementa la frecuencia de administración a 5 ó más pulsos por hora, o incluso si se administra de manera continua, ambas gonadotropinas disminuyen al cabo de varios días. Al parecer ocurre un fenómeno denominado de regulación negativa (*down-regulation*) de receptores en las células gonadotropas hipofisarias, que las hace insensibles al estímulo con GnRH. Por el contrario, si se disminuye la frecuencia de administración de GnRH a un pulso cada 3 ó 5 horas, aparece una disminución neta de los niveles de LH con una subida al menos relativa de los niveles plasmáticos de FSH.

La secreción fisiológicamente pulsátil de GnRH a nivel hipotalámico es capaz de desencadenar en las células gonadotropas de la hipófisis la liberación de LH y FSH. Sin embargo, la magnitud de la respuesta es proporcional al ambiente hormonal de esteroides sexuales y a los niveles de inhibina. La respuesta de LH y FSH a los pulsos de GnRH se aumenta en presencia de activina. Estos datos demuestran que la GnRH y la activina interaccionan para facilitar la liberación de gonadotropinas.

El GnRH no sólo estimula la secreción de LH y FSH, sino también su síntesis. Su mecanismo de acción sobre las células adenohipofisarias se ejerce por medio de receptores de membrana localizados en las células gonadotropas. Los receptores para LHRH se encuentran también sometidos a una regulación negativa por parte de la inhibina y a un cierto efecto estimulante por parte de la activina.

Desde un punto de vista molecular, los pulsos cada 30 minutos de LHRH estimulan los tres tipos de subunidades de las gonadotropinas (α, βLH y βFSH), mientras que una frecuencia más alta estimula fundamentalmente la subunidad α, y una frecuencia lenta lo hace sólo sobre la βFSH. La subunidad α mantiene su estímulo incluso con administraciones continuas de GnRH, mientras que las dos subunidades β necesitan una administración pulsátil.

Mecanismos de *feedback* hipotálamo-hipófiso-testiculares

Los mecanismos fundamentales de regulación entre las gonadotropinas y la GnRH y los productos de secreción testicular siguen el principio de la retroalimentación negativa. Cuando bajan los niveles de T disminuye su efecto inhibitorio sobre el hipotálamo, y se aumenta la secreción de GnRH, que a su vez estimula las gonadotropinas. La LH aumentada producirá una elevación de los niveles de T. La testosterona reduce la frecuencia de pulsos de GnRH modulando el sistema opiáceo.

La secreción de FSH adenohipofisaria está regulada fundamentalmente por el sistema inhibina/activina, que tiene una acción selectiva sobre la hipófisis, disminuyendo la primera los niveles de FSH tanto basales como tras el estímulo con GnRH, sin modificar los niveles de LH, y ejerciendo la segunda un efecto contrario. A concentraciones mayores, la inhibina reduce el contenido hipofisario de FSH y LH e inhibe la secreción de ambas hormonas inducida por GnRH.

Regulación paracrina testicular

Además de los controles ejercidos por el hipotálamo y la hipófisis, el testículo tiene un sistema de regulación local, mediante secreciones paracrinas entre los distintos tipos celulares que lo forman. Es evidente que se intercambian factores de crecimiento y diferenciación entre las células de Leydig, las células peritubulares y las células de Sertoli. Sin embargo, las únicas comunicaciones célula-célula dentro del túbulo seminífero son las que se producen entre las células de Sertoli y las células germinales o entre las mismas células germinales (Fig. 80.7).

Por un lado se sabe que las funciones tubulares son moduladas por la actividad de las células intersticiales por medio de su secreción androgénica; pero también se ha visto más recientemente que los componentes de los túbulos seminíferos son capaces de influir sobre las células de Leydig alterando su capacidad esteroidogénica en consonancia con las distintas fases de la espermatogénesis. Tanto las células de Sertoli como las células germinales producen sustancias que por difusión son capaces de ejercer funciones paracrinas sobre las células de Leydig (Fig. 80.7).

Existen además otros tipos celulares que también parecen jugar un papel en la regulación testicular local. Los macrófagos tienen a este nivel receptores para FSH y, bajo su estímulo, podrían actuar de "emisarios" o productores de factores tipo EGF que ejercerían también un efecto estimulante sobre las células de Leydig, especialmente potenciando la esteroidogénesis.

Dentro del propio túbulo son las células de Sertoli las que desempeñan un papel más evidente, ya que por las carencias energéticas de las células germinales tienen que servirles de verdadera nodriza capaz de suministrar tanto metabolitos intermediarios para la glucólisis tipo lactato, como otros factores necesarios para su total desarrollo, como la transferrina, la ceruloplasmina y las somatomedinas IGF-1 y 2. La célula germinal posee receptores para estos productos derivados de la célula de Sertoli (receptor de transferrina, de IGF-1). También la ABP juega un papel paracrino, permitiendo el paso al túbulo de grandes cantidades de andrógenos.

La hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*) también se produce en las células germinales, y parece regular la expresión génica en las células de Sertoli. Otros péptidos de la superfamilia del glucagón, así como sus receptores, se encuentran en el testículo, aunque su función es desconocida: se ha relacionado el VIP con la modulación del papel estimulador de las gonadotropinas en la esteroidogé-

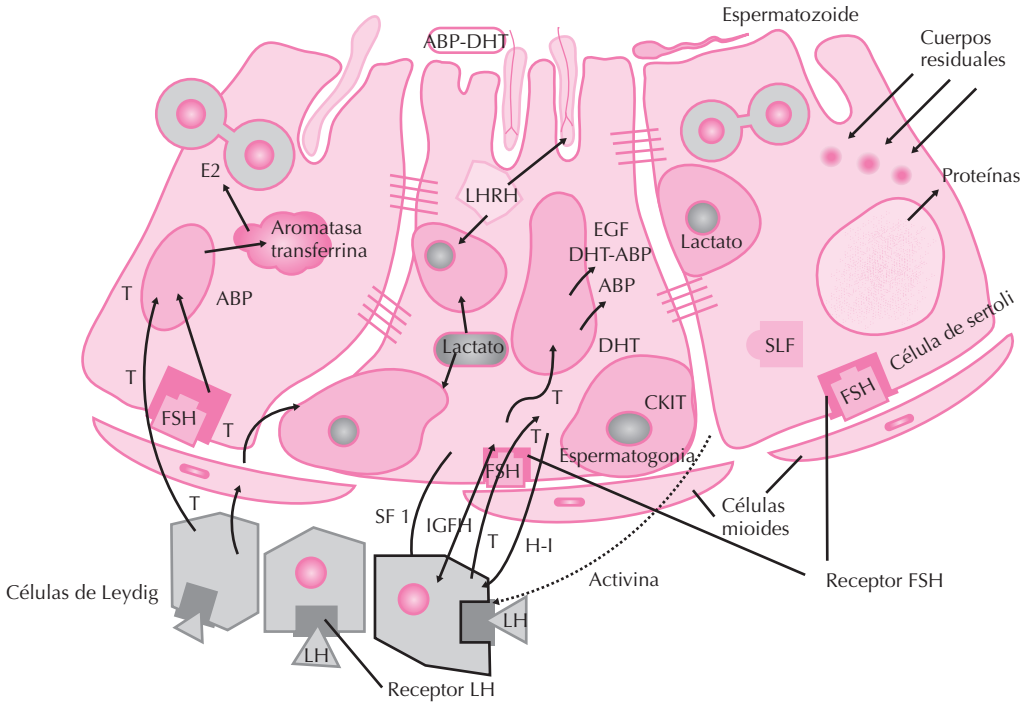


Figura 80.7. Regulación paracrina testicular.

nesis, y el PACAP podría participar en el control de la espermatogénesis.

Además de estos mecanismos de comunicación paracrina testicular, se han descrito otros de tipo yuxtacrino y autocrino que también pueden ser muy importantes. Como ejemplo de comunicación autocrina, el IGF-1 y su receptor se localizan en las células de Sertoli, donde parece estimular la proliferación celular, la producción de lactato y la secreción del activador del plasminógeno. Por otro lado, existen datos que sugieren la necesidad de una forma de SCF unido a la membrana para la maduración normal de las células germinales, lo que hablaría en favor de un modo de interacción yuxtacrino.

En conjunto, pues, la función testicular no debe verse solamente como resultado del control hipotálamo-hipofisario por medio de LH y FSH, sino como un fenómeno mucho más complejo en el que la regulación local tiene un alto peso específico (Fig. 80.7).

BIBLIOGRAFÍA

Aschheim S, Zondek B. Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormone im Harn von Schwangeren. *Klin Wochschr* 1927; 6:1322.

Bardin CW, Cheng CY, Musto NA, Gunsalus GL. The Sertoli cell. En: Knobil E, Neill J *et al* . *The Physiology of Reproduction*. New York, Raven Press, Ltd.,1988; 933-974.

Bellido C. Reproducción en el varón. En: Tresguerres JAF. *Fisiología Humana*. Interamericana McGraw-Hill, 1999.

Brann DW, Mahesh V. Excitatory aminoacids: evidence for a role in the control of reproduction and anterior pituitary hormone secretion. *Endocrine Rev* 1997; 18:678-700.

Ceccatelli S, Hultin AE, Zhang X, Gustaffson L, Villar M, Hökfelt. Nitric oxide synthase in the rat anterior pituiary gland and the role of NO in the regulation of luteinizing hormone secretion. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:11292-11296.

Clark JB, Soo SC, Caron KM, Ikeda Y, Parker KL, Stocco DM. Hormonal and developmental regulation of the steroidogenic acute regulatory StAR protein. *Mol Endocrinol* 1995; 9:1346-1355.

Claypool LE, Watanabe G, Teresawa E. Effect of electrical stimulation of the basal hypothalamus on the "in vivo" release of LHRH in the prepubertal and pubertal female monkey. *Endocrinology* 1990; 127: 3014.

Clermont Y. Dynamics of human spermatogenesis. *Advances in Experimental Med* 1970; 10: 47.

Crowley WF, Filicori M, Sratt DI, Santoro NF. The physiology of gonadotropin-releasing hormone GnRH secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res* 1985; 41:473-531.

Childs GV, Hyde C, Naor Z, Catt K. Heterogeneous luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone storage patterns in subtypes of gonadotropes separated by centrifugal elutriation. *Endocrinology* 1983; 113: 2120.

Chiodera P, Volpi R, Caffari, Capreti, Magotti MG, Coiro V. Mediation by Nitric Oxide of LHRH stimulated gonadotropin secretion in human subjects. *Neuropeptides* 1995; 29:321-324.

De Kretser DM. Morphology and physiology of the testis. En*:* Becker KL *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia, J.B. Lippincott Company,1990; 928-936.

Deffieux X, Antoine JM. Inhibines Activines et hormone anti-müllerienne: structure, signalisation, rôles et valeur predicti-

ve en medicine de la reproduction. *Gynecologie Obstetrique Fertilite* 2003; 31:900-911.

Evans HM, Long JA."Characteristic effects upon growth, oestrus, and ovulation induced by the intraperitoneal administration of fresh anterior hypophyseal substance. *Anat Record* 1922; 23:19.

Geremia R, Albanesi C, Marziah G, Grimaldi P, Sdorrentino V, Rossi P. Expression of the protooncogen C-Kit and its ligand during spermatogenesis of the mouse. *Serono symposia. Raven Press* 1992; 90:123-132.

Gharib SD, Wierman ME, Shupnik MA, Chin WW. Molecular biology of the pituitary gonadotropins *Endocrine Reviews* 1990; 11:177-199.

Heckert L, Griswold MD. Expression of the FSH receptor in the testis *Recent Progress in Hormone Research* 1993; 48: 61-78.

Heller Y Clermont. Spermatogenesis in man and estimate of its duration. *Science* 1963; 140:184.

Knobil E. The electrophysiological approaches to the hypothalamic GnRH pulse generator. En: Yen SSC, Vale WW. *Neuroendocrine Regualtion of Reproduction. Serono Symposia USA, Norwell* 1990; 3-18.

Levine JE, Barner-Dantoin AC, Besecke LM, Conaghan LA, Legan SJ, Meredith JM, Strobl FJ, Urban JH, Volgelong KM, Wolfe AM. Neuroendocrine regulation of LHRH pulse generator in the rat. *Rec Progr Horm Res* 1991; 47: 97-153.

Matsumoto AM. Hormonal control of human spermatogenesis in the testis. Burger H, de Kretser D (eds.). Raven Press, New York, 1989; 181-196.

Mayo KE. Inhibin and activin: Molecular aspects of regulation and function. *TEM* 1994; *5*: 407-415.

McCullagh EP. Dual endocrine activity of the testis. *Science* 1932; 76:19-20.

McLachlan RI, Wreford NG, Robertson DM, De Kretser DM. Hormonal control of spermatogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 1995; 6:95-101.

Moreno Esteban B. Sistematización de pruebas de función testicular. Tesis doctoral. UCM. 1981.

Moretto M., López F, Negro-Vilar A. Nitric oxide regulates luteinizing hormone releasing hormone secretion. *Endocrinol* 1993; 133:2399- 2402.

Parker KL, Xchimmer BP. Steroidogenic factor-1: A key determinant of endocrine development and function. *Endocrine Rev* 1997; 18(3):361-377.

Pescovitz OH, Srivastava H, Breyer PR, Monts BA. Paracrine control of spermatogenesis. *TEM* 1994; 5:126-131.

Robertson DM. Follistatin/activin-binding protein. *TEM* 1992; 3:65-68.

Schally AV, Arimura A, Baba Y. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem Byophys Res Commun* 1971; 43:393-399.

Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Nature* 1989; 338:161-164.

Shupnik MA. Gonadal hormone feedback on pituitary gonadotropin genes. *Trends Endocrinol Metab* 1996; 7(8):272-2769.

Skinner MK. Cell-cell interactions in the testis. *Endocrine Rev* 1991; 12:45-77.

Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev* 1996; 17:221-244.

Tresguerres JAF, Esquifino AI, Oriol Bosch A. Interaction between prolactin and gonadotropin secretion. En: Reproductive Processes and Contraception. McKerns K (ed.) Plenum Publishing, 1981; 421-447.

Tresguerres JAF, Granados B. Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-testicular. En: *Tratado de Endocrinología Básica y Clínica*. Tresguerres, Aguilar, Devesa y Moreno (eds,). Síntesis, Madrid, 2000; 589-620.

Tresguerres JAF, Salazar Nussio V. Endocrinología Reproductiva. Avances en Farmacología y Farmacoterapia. Acción Médica, Madrid, 2003; 149-192.

Veldhuis JD, Rogol AD, Johnson ML, Dufau M. Endogenous opiates modulate the pulsatile secretion of biologically active LH in men. *J Clin Invest* 1983; 72: 2031.

Yoshinaga K, Nishikawa S, Ogawa M. Role of FSH in mouse spermatogenesis: Identification of spermatogonia as a specific site of c-kit expression and function. *Development* 1991; 113:869-899.

Capítulo 81

Fisiología de la fecundación, embarazo y parto

Dolores Vaticón Herreros

- Introducción
- Fecundación
- Implantación
- Interacciones materno-embrionarias
- La placenta como órgano endocrino
- Adaptaciones fisiológicas de la mujer embarazada
- Fisiología del parto
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El proceso de la gestación es uno de los logros más complejos y fascinantes de la evolución animal. En los mamíferos, la gran inversión fisiológica que realiza el organismo materno en sus crías contrasta con lo que sucede en peces e invertebrados inferiores, en los que incluso la inseminación y la fertilización tienen lugar después de que los huevos hayan sido expulsados de la hembra. El éxito de la viviparidad depende de la existencia de mecanismos que garanticen el transporte eficaz desde la madre al feto de las sustancias esenciales para su crecimiento. Asimismo, la viviparidad implica necesariamente la interrupción de este sistema de intercambio; esto se realiza mediante el proceso del parto, que posee su propia homeostasis, para minimizar los riesgos para la madre y el feto. En animales superiores, los individuos de la nueva generación son en el nacimiento incapaces de una vida independiente, de forma que el proceso reproductor continúa más allá de la gestación, con la lactancia y el desarrollo de pautas de conducta maternal.

FECUNDACIÓN

Durante el coito se eyaculan unos 3.5 mL de semen, que contienen alrededor de 120 millones/mL de espermatozoides. El proceso de fecundación comienza con el transporte de estos gametos masculinos desde la vagina hasta la porción distal de la trompa de Falopio, donde eventualmente tendrá lugar su unión al gameto femenino.

Transporte de los espermatozoides

En los 5-15 minutos siguientes a la inseminación vaginal se pueden encontrar espermatozoides en el istmo uterotubárico. Algunos espermatozoides pueden mantenerse en las criptas endocervicales, que actuarían así como depósitos de gametos, constituyendo una fuente de espermatozoides que puede alcanzar el tracto superior femenino durante las siguientes horas. Se han encontrado espermatozoides en el moco cervical hasta ocho días después de un contacto sexual o de una inseminación artificial. Teniendo en cuenta que el óvulo tiene una viabilidad limitada de unas seis a nueve horas, una liberación constante de espermatozoides desde las criptas cervicales aumenta las posibilidades de fecundación.

La motilidad de los espermatozoides es necesaria, pero no suficiente, para garantizar su tránsito uterino. La ausencia o la alteración de la motilidad espermática conduce a infertilidad en el hombre. Sin embargo, el transporte vagina-oviducto es tan rápido (cinco minutos), y el movimiento de los espermatozoides tan lento (0.1-3 mm/min), que este movimiento por sí solo no puede explicar su transporte. La actividad muscular y ciliar del tracto femenino favorece el transporte. Ambas actividades están bajo control hormonal; las contracciones del útero y de las trompas de Falopio son estimuladas por las prostaglandinas del líquido seminal y por la oxitocina liberada durante el orgasmo femenino. La eficacia del sistema es máxima en torno al período ovulatorio. Los estrógenos favorecen una secreción cervical alcalina y de baja densidad, que favorece el tránsito de los espermatozoides a medida que sus niveles en plasma se elevan, al aproximarse la ovulación (Fig. 81.1).

La progesterona induce una secreción cervical escasa y viscosa, de difícil penetrabilidad para los espermatozoides, estableciéndose durante la fase luteínica una barrera viscosa en el cérvix. El moco cervical es un hidrogel, de estructura micelar compleja, que funciona como un filtro selectivo para el esperma: sólo los espermatozoides normales y móviles pasan por él y progresan hacia las porciones superiores del tracto femenino. El oviducto posee un sistema de control del transporte de los gametos, capaz de llevar en direcciones opuestas al óvulo y al espermatozoide.

Capacitación

Los espermatozoides de los mamíferos madurados en el epidídimo y eyaculados carecen de capacidad para fertilizar el óvulo. Los espermatozoides sufren algunos cambios funcionales en el tracto femenino, que se denominan colectivamente capacitación. El semen contiene factores estabilizantes o descapacitantes, que deben ser eliminados para que el espermatozoide pueda interaccionar con el óvulo. En las especies en las que los espermatozoides son depositados en la vagina, la capacitación comienza en el tránsito del cérvix y se completa en el útero y oviducto de una forma secuen-

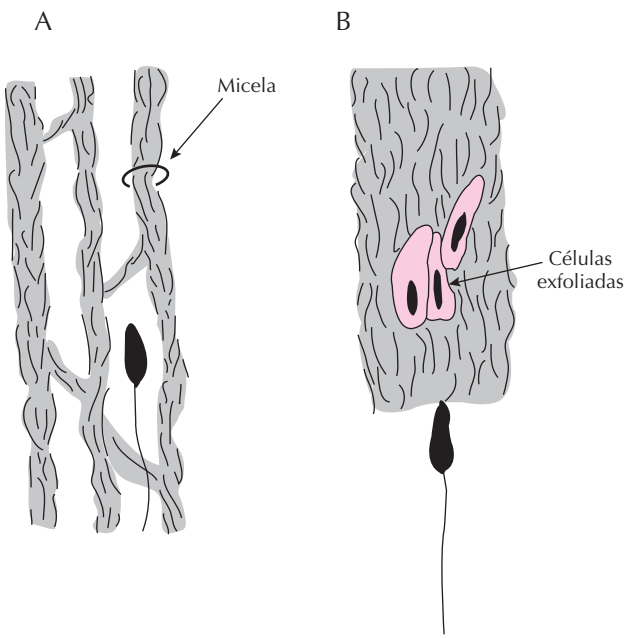


Figura 81.1. Estructura del moco cervical. A) La secreción estrogénica permite la penetración del espermatozoide. B) La secreción luteal es densa y actúa como una barrera para el espermatozoide.

cial. Se trata de un proceso reversible, y puede reproducirse *in vitro*, con medios químicos específicos.

Durante la capacitación no existen cambios morfológicos evidentes; los cambios funcionales suponen modificaciones en el patrón de motilidad y aumento en el consumo de oxígeno y en la actividad glucolítica. Se produce también fluidificación de la membrana celular por pérdida y modificación de proteínas y lípidos de membrana; la membrana celular expuesta directamente al ambiente capacitante es la estructura que sufre los cambios más notables, con un incremento significativo de la permeabilidad al calcio.

Reacción acrosómica

El acrosoma es un engrosamiento de la membrana en forma de capucha que cubre la porción anterior del núcleo del espermatozoide. Aunque su forma y su tamaño varían en las distintas especies, su estructura básica es análoga en todos los mamíferos: se asemeja a un lisosoma o a un grano de cimógeno con enzimas de gran capacidad hidrolizante. Esta capacidad hidrolizante del espermatozoide se emplea para atravesar el cúmulo oóforo y la membrana pelúcida que rodean al ovocito.

La reacción acrosómica tiene lugar después de la capacitación, produciéndose diferentes cambios estructurales en la porción exterior de la membrana acrosómica, que son dependientes del calcio extracelular. Se originan numerosos puntos de fusión entre la membrana interna y externa del acrosoma, produciéndose fenestraciones o puntos de ruptura a través de los que se libera el contenido acrosómico. Como resultado de esta reacción, las enzimas almacenadas en forma inactiva en el acrosoma son liberadas y activadas en el área circundante. Estas enzimas proteolíticas y glucolíticas (especialmente la hialuronidasa y la acrosina) son esenciales para facilitar la penetración del espermatozoide a través de las barreras que rodean al ovocito; la reacción acrosómica deja expuesta la superficie interna del acrosoma, que posee proteínas específicas capaces de reaccionar con la membrana del ovocito.

Fertilización

Los espermatozoides se fijan mediante receptores específicos a la membrana pelúcida. La penetración a través de ella sólo se realiza si los gametos masculino y femenino pertenecen a la misma especie. La eliminación *in vitro* de la zona pelúcida posibilita la fertilización del óvulo por espermatozoides de especies diferentes. El espermatozoide alcanza el espacio perivitelino del óvulo y se produce la fusión de sus membranas. Pequeñas proyecciones de la superficie del óvulo y la región posterior de la cabeza del espermatozoide se fusionan para desaparecer a continuación, de manera similar a la membrana acrosómica. Después de este proceso, una única membrana engloba a ambas células. La interacción de ambos gametos conduce al bloqueo de la polispermia: se produce una inhibición de la entrada de otros espermatozoides, que harían inviable la fecundación; el mecanismo se basa en cambios bioquímicos y estructurales de la zona pelúcida, que pierde su permeabilidad, y en un cambio de la membrana de óvulo que se hace refractaria a nuevas fusiones. El bloqueo de la polispermia a veces falla y dos o más espermatozoides toman parte en el proceso de la fertilización.

A continuación, el ovocito completa su segunda división meiótica y expulsa el segundo cuerpo polar. El material nuclear de ambos gametos se reorganiza, los pronúcleos masculino y femenino migran al centro del óvulo, aumentan de tamaño y entran en contacto perdiendo sus membranas; los cromosomas se condensan y esta fusión de los núcleos haploides de ambos gametos da lugar a un nuevo organismo, con una dotación diploide de cromosomas.

IMPLANTACIÓN

Las divisiones siguientes del cigoto son mitóticas. En los seres humanos, la primera división mitótica ocurre a las 30 horas, aproximadamente, de la fertilización y da lugar a un estadio de dos blastómeros, rodeados por la membrana pelúcida. Las divisiones siguientes ocurren a velocidades progresivamente mayores. De modo paralelo, las células resultantes van siendo progresivamente menores. A los 3 días, el conjunto de unas sesenta células forma una estructura redondeada —la mórula— rodeada por la zona pelúcida. El volumen de esta estructura es análogo al del óvulo no fecundado, ya que la multiplicación celular se produce a expensas de la misma masa citoplásmica. El crecimiento del primordio embrionario sólo se producirá una vez implantado en la mucosa uterina y a expensas de las estructuras maternas. A los 4 días de la fecundación, la mórula llega al útero, iniciándose la formación del blastocisto (Fig. 81.2).

El embrión se implanta o anida cuando adquiere una posición fija y establece contacto físico con el organismo materno. La implantación es uno de los pasos críticos en el proceso del embarazo: sólo puede iniciarse cuando el embrión y el endometrio han alcanzado un estado preciso de sincronización; se habla de una ventana temporal de receptividad, fuera de la cual la implantación no puede tener lugar. El período de receptividad uterina para la implantación es breve, unos 3-4 días después de la ovulación (días 16-19 en un ciclo de 28 días); la receptividad uterina está determinada por la acción de los esteroides ováricos, actuando sobre el endometrio en la secuencia peculiar del ciclo ovárico (véase el Capítulo 79); un período refractario sigue a la fase de receptividad.

Cuando se produce la fecundación, la fase secretora del útero se consolida y desarrolla en la llamada *reacción decidual*. Se produce un aumento en la permeabilidad de los capilares uterinos con extravasación de líquido y macromoléculas. Las células aumentan de tamaño por acumulación de glucógeno y lípidos, y posteriormente proliferan. La *decidua* es el endometrio especializado del embarazo, que actúa como fuente de nutrientes para el embrión hasta que se completan las conexiones vasculares

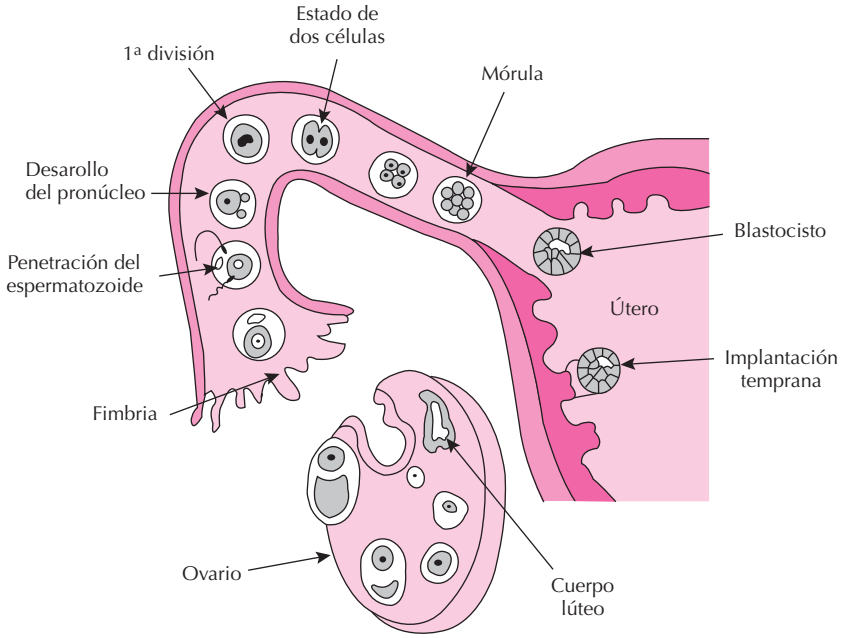


Figura 81.2. Fertilización del ovocito y estados iniciales de desarrollo del cigoto.

fetomaternas. A partir de entonces, la *decidua* proporciona una barrera mecánica e inmunitaria. Se distingue la decidua basal, o *decidua basalis* (por debajo del embrión implantado), la decidua capsular, o *decidua capsularis* (capa que se hace prominente y rodea al embrión), y la decidua parietal, o *decidua parietalis*, que cubre el resto de la superficie uterina. El blastocisto es el principal promotor de la decidualización, pero la inducción artificial de decidualización mediante estímulos químicos o mecánicos demuestra el papel activo del útero en este proceso.

El líquido intersticial que rodea a las células de la mórula converge en una única vesícula, el blastocele. Esta cavidad central está rodeada por una capa esférica de células que darán lugar a dos compartimientos celulares distintos: el trofoblasto, o capa externa de células en forma de esfera hueca que tapiza al blastocele. Estas células están implicadas en el proceso de anclaje a las estructuras maternas y son los precursores de la placenta; y el embrioblasto, o masa interna de células, situado en un polo del blastocele. Su desarrollo dará lugar a las estructuras del nuevo organismo (Fig. 81.3).

La anidación en primates y roedores es de tipo hemocorial, que garantiza un contacto íntimo entre el embrión y la sangre materna. El contacto se realiza entre las células trofoblásticas y la porción del epitelio endometrial próxima a los capilares; se produce una interdigitación íntima entre ambos tipos celulares. Las células trofoblásticas proliferan rápidamente y se diferencian en citotrofoblasto, en estrecha proximidad a las células de la masa interna, y en una porción externa, invasiva, el sincitiotrofoblasto (Fig. 81.3). El sincitiotrofoblasto se abre camino en el estroma uterino, destruyendo las células estromales y haciendo protrusión hacia el espesor del endometrio; el blastocisto queda así localizado en el interior de la pared endometrial. El endometrio vecino forma una capa de células deciduales especializadas (decidua basal). En el punto de penetración las células endometriales crecen, cerrando el estigma de la pared, inicialmente con un tapón de fibrina y posteriormente con una capa de células epiteliales. En esta fase el embrión humano tiene 13 días y queda englobado en una fina capa endometrial, la decidua capsular. La placentogénesis es un proceso secuencial y complejo. A medida que la placenta madura va adquiriendo distintas funciones nutritivas y secretoras, y su estructura definitiva se alcanza a las 12 semanas de la fertilización.

En la mujer, la mayor parte de los puntos de implantación se localiza en la línea media de las paredes posterior y, en menor proporción, anterior, del útero. Cuando la implantación tiene lugar en otras áreas, el desarrollo suele ser anormal. La implantación cerca del cérvix conduce a una situación denominada placenta previa, con complicaciones en el parto. A veces la implantación tiene lugar fuera del útero; es el denominado embarazo ectópico (1-2%). Las alteraciones en la receptividad uterina o las que afectan al normal desarrollo del cigoto impiden la implantación.

En la especie humana se calcula que el 40% de los óvulos fecundados se elimina por fallos en la anidación.

INTERACCIONES MATERNO-EMBRIONARIAS

El desarrollo del embrión está condicionado al establecimiento de comunicación con la madre, que se inicia

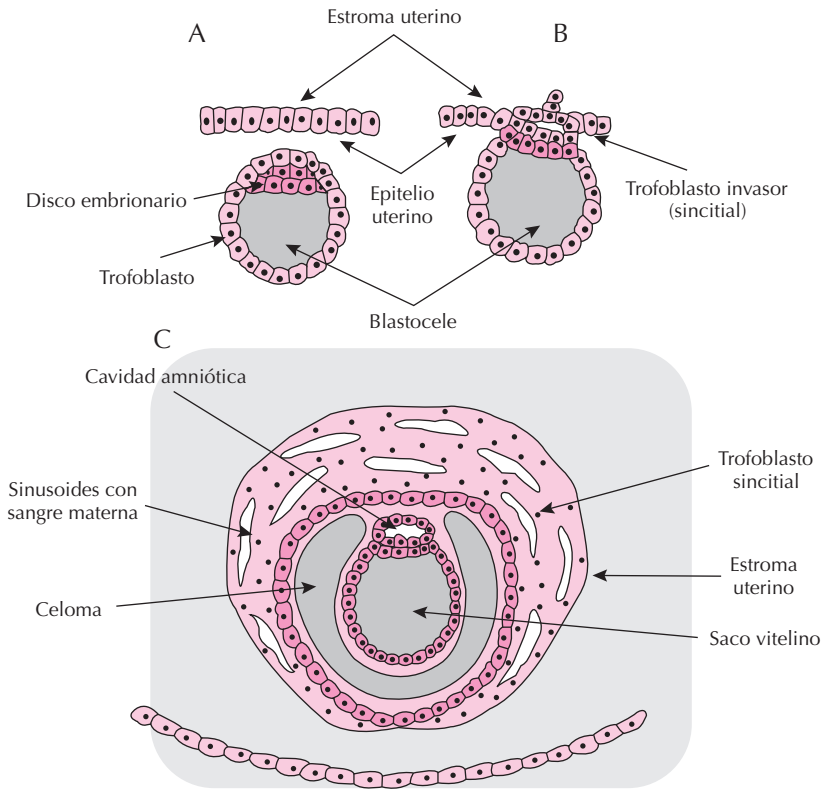


Figura 81.3. Estados iniciales de desarrollo del embrión. A) Trofoblasto y embrioblasto. B) Cuando el blastocisto se implanta en la pared uterina, la porción invasiva del trofoblasto se desarrolla como sincitio. C) El trofoblasto sincitial toma contacto con los sinusoides que contienen sangre materna.

ya en el proceso de implantación. Esta comunicación precoz determina cambios significativos en la fisiología de la mujer embarazada.

Estímulo luteotrófico inicial: el blastocisto como órgano endocrino

Durante los ciclos no fértiles, el cuerpo lúteo involuciona y se produce la hemorragia menstrual. Si hay fecundación, algún mecanismo debe garantizar la secreción lútea de progesterona y de estrógenos, para posibilitar el mantenimiento del blastocisto implantado. En algunas especies, como el conejo, el cuerpo lúteo debe ser mantenido durante todo el proceso de gestación. En otras, como los primates, sólo se requiere secreción lútea durante el inicio de la gestación, ya que la placenta asume posteriormente una secreción esteroidogénica. El propio cigoto en proceso de división y, posteriormente, la porción trofoblástica del blastocisto, son los responsables de generar la señal luteotrófica: se trata de una hormona proteica, la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*), que se detecta en orina y suero materno una semana después de la fecundación. La hCG prolonga la actividad del cuerpo lúteo y mantiene la secreción ovárica de progesterona, hasta que la producción placentaria de esteroides hace innecesaria la presencia del cuerpo lúteo.

Factores inmunorreguladores

El blastocisto se incorpora al útero y logra sobrevivir en él, a pesar de poseer antígenos extraños para la madre. El mecanismo por el que el contacto embrionario puede llevarse a cabo sin reacción de rechazo es aún una cuestión abierta. La tolerancia inmunológica en relación con el trofoblasto, que es el tejido embebido y en contacto con la madre, parece deberse a varios mecanismos: a) ausencia de expresión antigénica del trofoblasto: el trofoblasto placentario, que separa los tejidos maternos y fetales, no expresa los genes MHC de las clases I y II, y no se desarrollan anticuerpos contra las proteínas fetales; b) efecto inmunosupresor de la progesterona sobre el organismo materno: hay reducción de los anticuerpos circulantes en la madre; por ejemplo, durante el embarazo, disminuye la concentración de anticuerpos antitiroideos maternos en la circulación de las mujeres con enfermedad de Graves, y con frecuencia se hacen eutiroideas hasta que termina el embarazo; c) liberación de agentes inmunosupresores específicos: 1) Uromodulina. Se trata de una glucoproteína de carácter inmunosupresor aislada en la orina de la mujer embarazada. A bajas concentraciones, inhibe la actividad de los monocitos y de los linfocitos T. Se trata de una molécula de gran tamaño (85 000 daltons), y su presencia en la circulación materna previene el reconoci-

miento antigénico del tejido placentario fetal y el rechazo del blastocisto implantado. Se desconoce su lugar de síntesis. 2) En el día 4 de la gestación, se detecta en la orina de la mujer embarazada un péptido denominado factor precoz del embarazo (EPF, *early pregnancy factor*). El EPF está formado por dos componentes, uno de origen oviductal y otro de origen ovárico, que carecen de actividad de forma aislada. El EPF se encuentra en todas las especies animales estudiadas y tiene un efecto supresor sobre la actividad de los linfocitos. Dada su temprana aparición, y su constancia, se ha propuesto la detección de EPF como prueba diagnóstica para el embarazo.

LA PLACENTA COMO ÓRGANO ENDOCRINO

Autonomía del sistema endocrino placentario

La placenta es un órgano endocrino pluripotente, autónomo y de gran complejidad, no sólo por la diversidad de sustancias liberadas, sino por lo abigarrado de sus propios sistemas de regulación. En la Tabla 81.1 se muestra la relación de hormonas placentarias, y se indican aquellas que son similares a las encontradas en el hipotálamo y la hipófisis. La placenta posee capacidad secretora para suprimir la hegemonía hipofisaria sobre cuatro sistemas endocrinos fundamentales. Se observan algunas analogías de gran interés: a) En la placenta, la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) liberada localmente estimula la producción de hCG (que estructuralmente se parece a las gonadotropinas LH y FSH), por medio de un mecanismo paracrino (célula a célula) o autocrino (dentro de una misma célula). La hCG estimula en las células trofoblásticas la síntesis de esteroides. Así, la placenta incorpora en un solo órgano (tal vez incluso en una sola célula) las funciones del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. La primacía endocrina de la placenta sobre este eje materno se manifiesta por la capacidad de los esteroides placentarios para frenar su secreción (Fig. 81.4 *A*). b) En la placenta se encuentran hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) y corticotropina (ACTH). En el plasma de la mujer gestante se encuentra CRH en cantidades medibles. Las posibilidades de que esta CRH estimule la liberación de ACTH placentaria y/o hipofisaria se muestran en la Figura 81.4 *B*. Una hipótesis plausible es que la CRH placentaria contribuya a mantener los niveles plasmáticos de cortisol mediante la estimulación de ACTH en placenta e hipófisis. La ACTH placentaria deriva de la proopiomelanocortina. En la placenta se produce también β-endorfina, que eventualmente eleva el umbral maternal para el dolor. Esta función corticotropa de la placenta es capaz de superponerse y modular el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal materno. c) La placenta libera TRH y una tirotropina o sustancia con actividad tirotrópica, que puede ser idéntica a la TSH o similar a la hCG (que tiene parentesco molecular con TSH), aunque probablemente se trate de una molécula distinta, parecida a ambas, y tal vez sea la causa del porcentaje elevado de embarazos con crecimiento significativo del tiroides materno, demostrable por palpación. La actividad tirotrófica placentaria es mayor en el primer trimestre de embarazo y se asocia con una supresión de TSH hipofisaria. d) La placenta libera una hormona similar a la GH hipofisaria. Esta somatotropina coriónica o lactógeno placentario suprime la liberación de GH hipofisaria por medio de factores de crecimiento. La somatostatina se encuentra en la placenta en cantidades elevadas durante el primer trimestre de gestación. Su lugar de producción es el citotrofoblasto; los niveles altos de somatostatina se asocian a una inhibición de la liberación de lactógeno por el sincitiotrofoblasto, mediante un mecanismo paracrino. Como resultado, los niveles de lactógeno placentario son bajos en el primer trimestre, para aumentar gradualmente hasta el final del embarazo. La autonomía de la placenta como órgano endocrino se pone también de relieve al analizar su proceso de crecimiento; la placenta sintetiza y libera factores de crecimiento de tipo insulina 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2), que además de contribuir al crecimiento fetal, autorregulan su crecimiento mediante receptores específicos.

Tabla 81.1. Hormonas de la placenta

	Similares o idénticas en:
A. *Proteicas*	
Gonadotropina coriónica (hCG)	Hipófisis
Tirotropina coriónica (THS)	Hipófisis
Corticotropina (ACTH)	Hipófisis
Betaendorfina	Hipófisis
Betalipotropina	Hipófisis
Hormona estimuladora de los melanocitos (MSH)	Hipófisis
Prolactina	Hipófisis
Lactógeno placentario	Hipófisis
Relaxina	
Hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH)	Hipotálamo
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Hipotálamo
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Hipotálamo
Somatostatina	Hipotálamo
B. *Esteroideas*	
Progesterona	
Estrógenos: estrona, estradiol y estriol	Ovario/adrenal

Hormonas proteicas de la placenta

Gonadotropina coriónica

La hCG es una glucoproteína de doble cadena, sintetizada por el trofoblasto. La cadena α es bioquímica e inmunológicamente idéntica a la cadena α de LH, FSH y

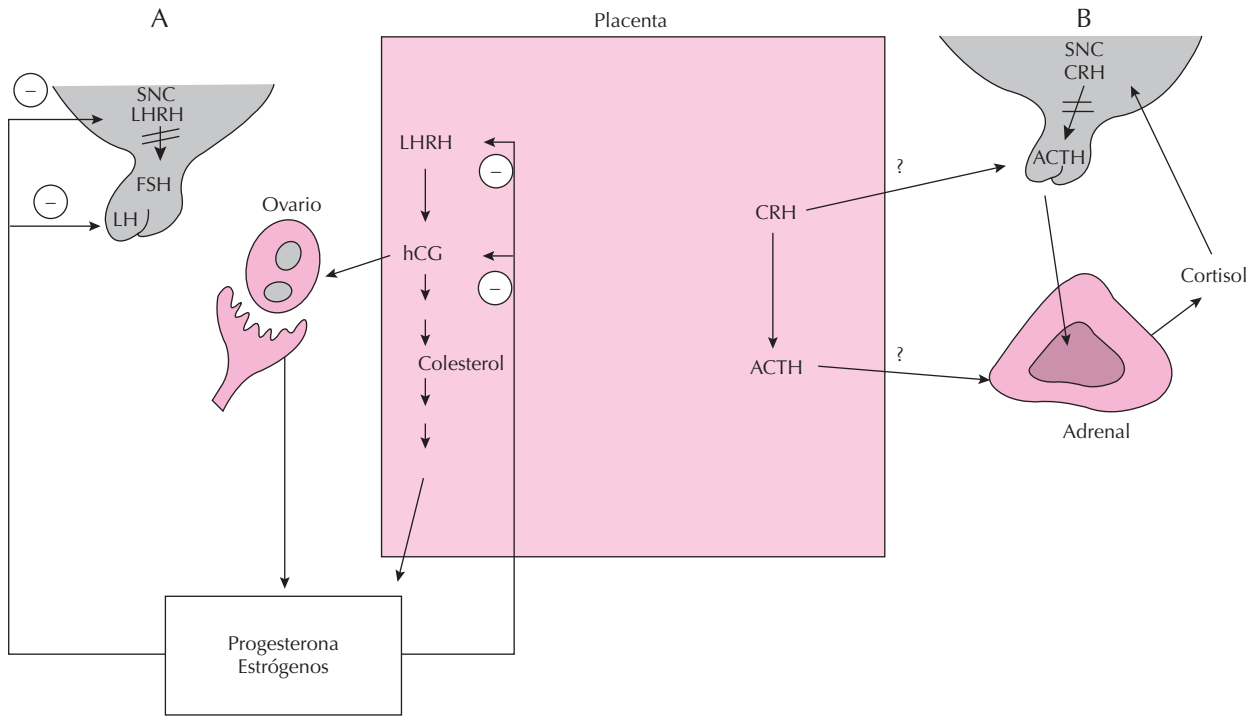


Figura 81.4. Hegemonía de la secreción placentaria de: A) gonadotropinas, y B) hormonas corticotropas, sobre el sistema hipotálamo-hipofisario materno.

TSH. La cadena β es específica. Se requieren ambas subunidades para que la hormona interaccione con su receptor específico y muestre actividad biológica. Las dos subunidades se codifican individualmente, a partir de ARNm separados. Una vez completada la síntesis, la hormona se libera rápidamente, por un mecanismo independiente del calcio, sin sufrir ningún proceso de almacenamiento; las células productoras de hCG no poseen gránulos de secreción.

La hCG fue la primera hormona placentaria identificada. En 1927, el hallazgo por Aschem y Zondek de actividad gonadotrópica en la orina de las mujeres embarazadas estableció la base de las pruebas biológicas del embarazo. Se detecta hCG en la circulación materna a los 10 días del pico ovulatorio de LH, coincidiendo aproximadamente con el período de implantación. En la Figura 81.5 se muestra la concentración plasmática materna de hCG durante el embarazo. Sus niveles se incrementan rápidamente hasta la octava semana, se mantienen estables durante un mes y posteriormente declinan (semana 18), para permanecer bajos durante el resto del embarazo. La concentración de hCG en la sangre fetal y el líquido amniótico posee un perfil similar al del compartimiento materno. La hCG es depurada lentamente de la circulación materna, su hemivida es de 50 horas, y el 20-25% de la hormona se elimina por la orina en forma intacta; el resto es degradado en varios tejidos, y la disociación de la hormona en sus subunidades forma parte del mecanismo de aclaramiento metabólico.

Regulación. Al no existir un *pool* común intracelular de hCG, su perfil durante la gestación está determinado primariamente por la tasa de síntesis placentaria. Varios factores han sido implicados en la regulación de la síntesis y liberación de hCG:

a) Cambios en el número de elementos trofoblásticos. El ARNm de la subunidad a se localiza en distintos compartimientos trofoblásticos; la disminución en el suero materno de hCG, hacia la semana 12 del embarazo, se ha relacionado con la disminución en el número de citotrofoblastos que tiene lugar al final del primer trimestre. Del mismo modo, el aumento inicial de hCG en el período de implantación se relaciona con el aumento explosivo de elementos trofoblásticos.

b) GnRH. El efecto estimulador de esta hormona en el control de hCG se ha demostrado *in vitro* e *in vivo*. La concentración de GnRH en la placenta es similar a la de hCG, con niveles elevados las ocho primeras semanas de embarazo; sin embargo, se han descrito niveles estables de GnRH hasta la semana 23, de modo que la caída de hCG después del primer trimestre podría deberse a una pérdida de sensibilidad al GnRH.

c) Progesterona. Se encuentra en la placenta en concentraciones elevadas, y en ese rango tiene una acción inhibidora sobre la hCG. Se desconoce el grado en que esta inhibición contribuye a la regulación global de la hCG, pero puede ser la responsable de la caída de la hCG a partir del primer trimestre.

d) Otros factores. El factor de crecimiento epidérmico (EGF), las interleuquinas 1 y 6 y los IGF incrementan la secreción de hCG. Entre los factores inhibidores están el TGF-β, la inhibina A y los opioides. Las células placentarias producen opioides que regulan a la baja la liberación de hCG, de forma similar al efecto supresor que presentan sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Este efecto se puede correlacionar con los abortos recurrentes que presentan las mujeres con adicción a los opioides.

Acciones biológicas. La función predominante de hCG es la estimulación de la esteroidogénesis.

a) Esteroidogénesis lútea. Como describimos previamente, la hCG es la señal responsable del mantenimiento y la actividad del cuerpo lúteo, cuya secreción de progesterona desempeña un papel crucial en los estadios iniciales del embarazo. La secreción lútea de progesterona alcanza su máximo cuatro semanas después de la fecundación y declina rápidamente. El cuerpo lúteo después de este período se hace refractario a la estimulación con hCG, a pesar de que los niveles de hCG aumentan de manera progresiva durante este período. Esta refractariedad se demuestra también *in vitro* en cuerpos lúteos de más de un mes de vida. Los estrógenos son parcialmente responsables de esta pérdida de sensibilidad del cuerpo lúteo a la hCG, y su concentración va aumentando con el progreso del embarazo.

b) Esteroidogénesis fetal. La hCG está implicada en la producción de esteroides gonadales por el feto, y por tanto en el proceso de diferenciación sexual. El testículo fetal presenta un máximo en su producción de testosterona, coincidiendo con el pico de hCG en sangre fetal, y líquido amniótico. La responsabilidad de hCG en la esteroidogénesis de la adrenal fetal es también evidente, constituyendo un estímulo trófico para el desarrollo de la zona fetal de la adrenal. Posteriormente, esta función es mantenida por la ACTH de la hipófisis fetal; en fetos anencefálicos, el desarrollo de la adrenal es normal hasta la mitad del embarazo. La hCG facilita la síntesis adrenal de dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), que son los precursores de los estrógenos placentarios. La hCG puede ser sintetizada por el hígado y el riñón fetal durante el primer y segundo trimestres del embarazo.

c) Esteroidogénesis placentaria. La hCG facilita la formación de esteroides por la placenta, mediante los siguientes mecanismos: 1) estimula la captación y utilización de colesterol y el paso de pregnenolona a progesterona; 2) aumenta los precursores de origen adrenal, y 3) favorece la aromatización de los andrógenos y su conversión a estrógenos.

d) Otras acciones. Estimula la producción de relaxina ovárica y de prolactina por las células deciduales. Aunque se le asigna un papel inmunosupresor, tal efecto no es directo, sino mediado por la progesterona; el efecto inmunosupresor de hCG no se manifiesta en animales ovariectomizados.

Somatotropina coriónica

La somatotropina coriónica humana (hSC) se conoce también como lactógeno placentario humano (hPL), denominación que resume su actividad lactogénica, la primera descrita, y su analogía con la GH (véase Capítulo 69). La hSC es una cadena polipeptídica de 191 aminoácidos con un peso molecular de unos 23 000 daltons. Se trata de una hormona relacionada estructuralmente con la GH y la prolactina (96 y 67% de homología, respectivamente). El ARNm para hSC se ha localizado en las células sincitiales del trofoblasto y, a diferencia de hCG, los genes para la hSC no se expresan hasta que el trofoblasto está totalmente diferenciado. Se sintetiza como prehormona de tamaño molecular mayor y se distribuye en un «pool» estable o de almacenamiento y otro destinado a la secreción. El proceso de liberación es dependiente de calcio. La tasa de secreción de hSC por la placenta es muy elevada; la hormona se detecta en suero materno a la tercera semana del embarazo y su concentración aumenta progresivamente hasta la semana 34-36 (Fig. 81.5); al final del embarazo se producen 0.3-1 g/día. La concentración en sangre fetal es unas 500 veces inferior a la que se observa en sangre materna. Se encuentran formas diméricas y oligoméricas de hSC, en una proporción del 10%. La hemivida de esta hormona es de 10-30 minutos y sólo un pequeño porcentaje se elimina por la orina en forma intacta.

Regulación. La producción placentaria de hSC aumenta progresivamente a lo largo de la gestación. Los experimentos de hibridación indican que la concentración de hSC-ARNm permanece constante en las células sincitiales durante los tres trimestres de embarazo, de manera que el incremento en la producción de hSC se debe a un aumento en el número de elementos sincitiales capaces de

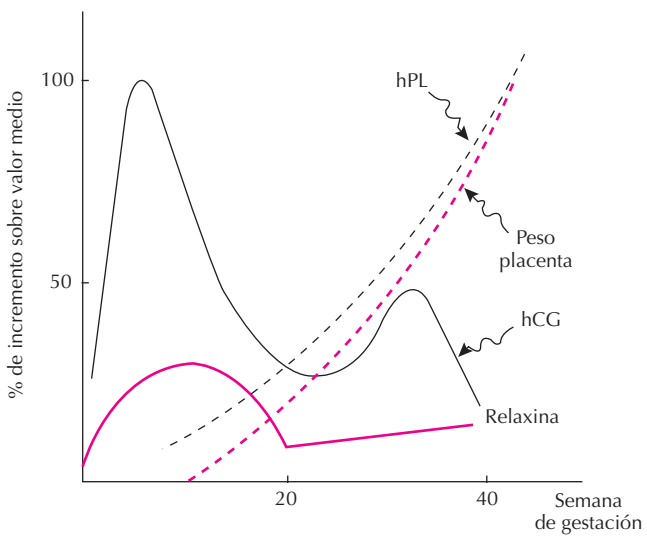


Figura 81.5. Concentración de hormonas placentarias en el plasma de la mujer gestante, y relación con el peso de la placenta.

sintetizar la hormona o al tamaño de la placenta, cuyo peso, por lo regular, es una sexta parte del peso fetal. Las hormonas GHRH y somatostatina no parecen tener efecto sobre la secreción de hSC, pero se han encontrado efectos estimulantes de los niveles elevados de IGF-I o EGF sobre su secreción. Algunos productos del metabolismo intermediario pueden estar implicados en la regulación de la somatotropina coriónica.

Actividad biológica. La función más relevante de esta hormona es la de garantizar el aporte de sustratos energéticos desde la madre al feto.

a) Efecto sobre el metabolismo materno. Produce una movilización de recursos metabólicos en beneficio del desarrollo fetal, induciendo adaptaciones metabólicas específicas en la hembra gestante. Éstas suponen una reducción de la tolerancia a los glúcidos y desarrollo de la resistencia a la insulina. Asimismo, aumenta la movilización de lípidos asociada a una captación defectuosa de glucosa. Los ácidos grasos libres y la glucosa cruzan la placenta y se incorporan al metabolismo del feto. La hSC antagoniza con la insulina, y es responsable del desarrollo del estado diabético asociado al embarazo (diabetes gestacional).

b) Acción lactogénica. El papel predominante de la hSC en la glándula mamaria es estimular la proliferación celular. Actúa sinérgicamente con la prolactina, la insulina y los glucocorticoides, en el desarrollo del sistema alveolar. En algunas especies (rata, ratón) la hSC es el principal estímulo lactogénico. La somatotropina posee gran importancia funcional durante el embarazo. Existe una correlación entre los niveles de hSC y el estado de salud del feto. Los embarazos que finalizan en abortos se asocian con niveles bajos o disminuidos de hSC. También son inferiores a lo normal los niveles en preeclampsia, distrofia fetoplacentaria, embarazos con sufrimiento fetal crónico, etc. Sin embargo, la gran variabilidad interindividual en las concentraciones de hSC plasmática cuestiona la utilidad de su medida para monitorizar el estado fetal en diversas situaciones patológicas.

ACTH y péptidos relacionados

Ha sido demostrada la presencia en la placenta de ACTH, β-lipotropina, β-endorfina y β-MSH. Como en la hipófisis, la placenta sintetiza estas sustancias a partir de un precursor común, la proopiomelanocortina. Se desconoce la distribución de estos péptidos entre los compartimientos maternos y fetales. Durante el parto se encuentran en el feto niveles elevados de β-endorfina, y puede tratarse de un índice de estrés final.

Relaxina

Esta hormona posee una estructura análoga a la de la insulina, y su capacidad para relajar los ligamentos pélvicos ha sido empleada como análisis. Se ha aislado a partir de varios tejidos, cuerpo lúteo grávido, placenta y, fundamentalmente, de la porción decidual del endometrio. Los niveles de relaxina se elevan pronto, presentan un pico en el tercer trimestre y luego declinan. Su función en el embarazo y parto es variada: actúa localmente favoreciendo la degradación de colágeno y promoviendo la ruptura de las membranas fetales a término; también inhibe la contractilidad uterina y ablanda el cérvix, relajando las estructuras articulares del canal del parto, en particular la sínfisis pubiana.

Hormonas esteroideas de la placenta

La placenta como órgano esteroidogénico presenta las siguientes peculiaridades: a) posee una tasa de síntesis elevadísima, produce grandes cantidades de estrógenos y progesterona que, a diferencia de las hormonas proteicas, cruzan libremente la placenta. En la orina de la mujer embarazada se eliminan diariamente unos 750 mg de hormonas esteroideas; esto supone unas cuatro veces el aporte normal de colesterol en la dieta. Actualmente desconocemos cómo maneja el feto estas elevadas cantidades de esteroides; b) la placenta es un órgano esteroidogénico incompleto, carece de determinados sistemas enzimáticos, que son suministrados por el feto y la madre. De esta cooperación surge el concepto de unidad fetoplacentaria, que ilustra la mutua colaboración en la biosíntesis de esteroides. El precursor de todas las hormonas esteroideas es el colesterol, que se obtiene de la dieta o es biosintetizado, fundamentalmente en el hígado. A diferencia de otros tejidos esteroidogénicos, como suprarrenales y gónadas, la placenta no tiene capacidad para sintetizar colesterol. Esta deficiencia en la capacidad de síntesis es paliada parcialmente por el gran rendimiento con el que la placenta capta el colesterol de las lipoproteínas circulantes, fundamentalmente LDL y, en menor proporción, HDL. Este doble mecanismo de aporte asegura un suministro adecuado en relación al alto rendimiento esteroidogénico de este tejido. En la Figura 81.6 se resumen los pasos más significativos en la síntesis de esteroides por la placenta, y el flujo de sustratos entre los compartimientos fetal, placentario y materno.

Progesterona

Dada la incapacidad de la placenta para formar colesterol, la síntesis de progesterona depende críticamente de la captación del colesterol circulante, cuya principal fuente es el hígado materno. Las LDL se unen a receptores de alta afinidad en la membrana de las células trofoblásticas. Posteriormente las lipoproteínas son internalizadas por un proceso de endocitosis. Las vesículas endocíticas se funden con los lisosomas, cuyas enzimas hidrolizan a las lipoproteínas. Esta hidrólisis libera aminoácidos, ácidos grasos y colesterol; los dos primeros compuestos pasan a la circulación fetal y constituyen una importante fuente energética. El colesterol liberado es transformado en la

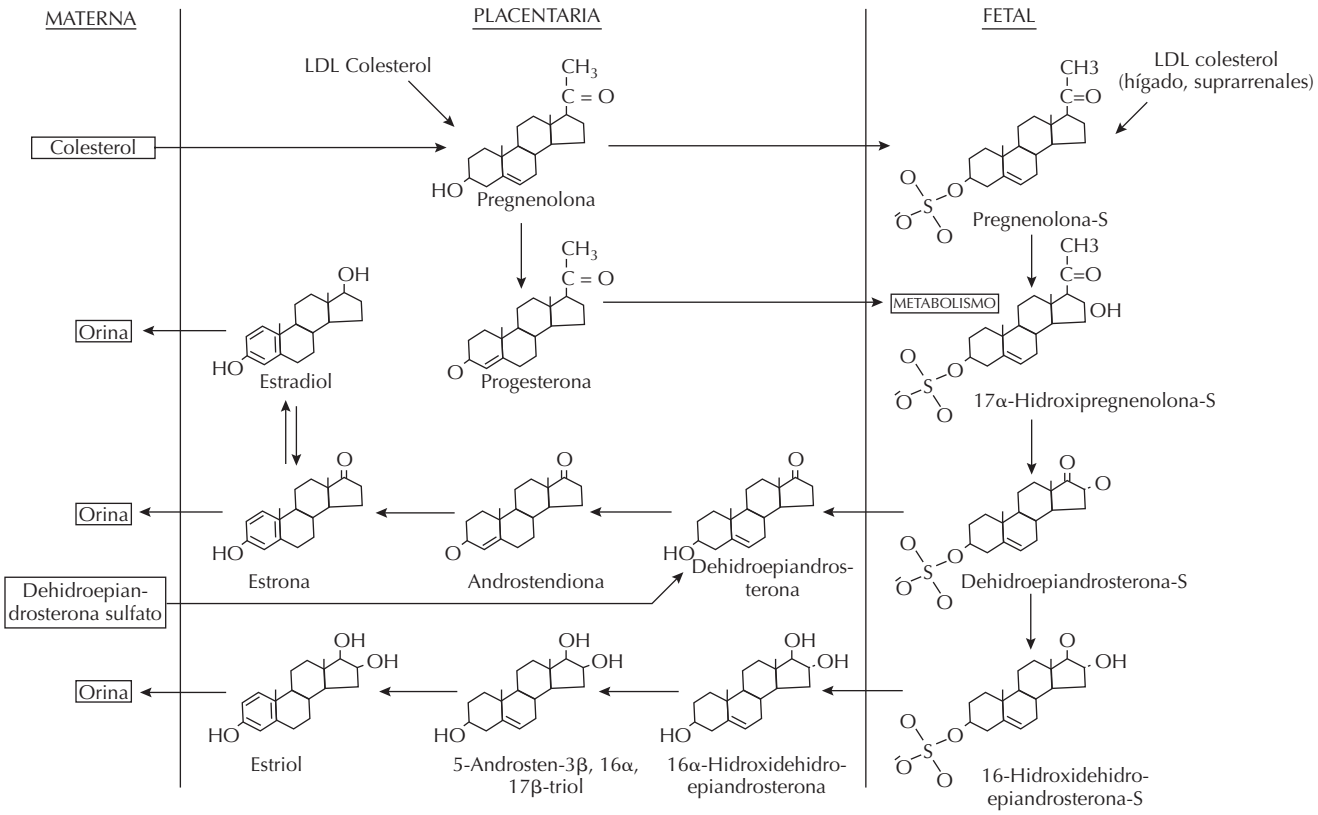


Figura 81.6. Síntesis de esteroides en la unión materno-feto-placentaria.

mitocondria en pregnenolona y ésta posteriormente en progesterona, en el retículo endoplásmico. Como ya se mencionó, la concentración plasmática materna de progesterona durante las 4-5 primeras semanas de embarazo refleja la actividad esteroidogénica del cuerpo lúteo; hasta la duodécima semana hay una contribución mixta, luteal y placentaria, y en el segundo y tercer trimestres de la gestación la progesterona es de origen placentario (Fig. 81.7). Durante la última semana de embarazo la placenta secreta más de 250 mg/día de progesterona. Sus niveles elevados caracterizan la gestación en todos los vertebrados; es la hormona del embarazo por antonomasia, la más directamente implicada en el desarrollo del embrión dentro del útero. Durante las dos primeras semanas induce una secreción de las glándulas tubáricas y endometriales de las que depende el cigoto. Después de la implantación provoca la decidualización, y sobre estos elementos deciduales se mantiene el embrión hasta que se establece la circulación placentaria. En la Tabla 81.2 se resumen las funciones más relevantes de esta hormona durante el embarazo.

Estrógenos

En el curso del embarazo normal se producen grandes cantidades de estrógenos. Después de las 3 ó 4 primeras semanas del embarazo todos los estrógenos son de origen placentario. La placenta produce estrona, estradiol y estriol, cuantitativamente el estrógeno más importante (Fig. 81.8). El mecanismo de síntesis de estos estrógenos es muy singular; como productor de estrógenos, la placenta se caracteriza por: a) carecer de actividad 17α-hidroxilasa, por tanto no puede convertir esteroides C21 en C19 (andrógenos). En la placenta, la progesterona no puede seguir la vía sintética característica de las suprarrenales o las gónadas; b) los elementos trofoblásticos poseen, sin embargo, los sistemas enzimáticos necesarios para convertir andrógenos (C19) en estrógenos (C18), mediante la aromatización del anillo A y la pérdida del carbono 19; c) la placenta prácticamente carece de 16α-hidroxilasa, de manera que la conversión fraccional del estradiol o estrona a estriol es similar en una mujer embarazada y otra que no lo está. Estas peculiaridades abren una serie de interrogantes: ¿cuál es la fuente de andrógenos empleados por la placenta para sintetizar estrógenos?, ¿cuál es el mecanismo por el que se producen las elevadas cantidades de estriol durante la gestación? La placenta depende de los esteroides C19 circulantes para la síntesis de estrógenos. El estradiol y la estrona son formados por la placenta a partir del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), un esteroide C19 que deriva tanto de la suprarrenal fetal como de la materna en proporciones equivalentes (Fig. 81.9). En contraste, el estriol es producido a partir de sustratos C19 de origen exclusivamente fetal, el sulfato de 16α-OH-

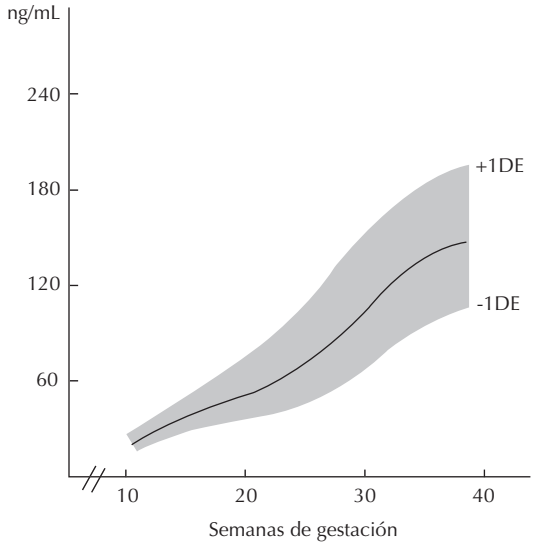


Figura 81.7. Rango (media ± DE) de progesterona en plasma de la mujer embarazada en función de las semanas de gestación.

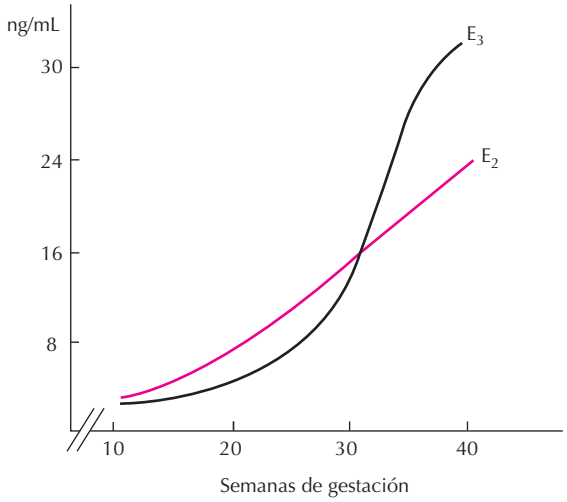


Figura 81.8. Concentraciones medias de estradiol (E_2) y estriol (E_3) en el plasma de la mujer embarazada.

dehidroepiandrosterona (16α-OH-DHEAS). Este esteroide deriva de la suprarrenal fetal, y principalmente de la conversión por el hígado fetal del DHEAS adrenal. La pregnenolona y la progesterona producidas por la placenta son empleadas como sustratos biosintéticos en la adrenal fetal. La sulfonación de los andrógenos mejora su solubilidad en plasma. La placenta posee una elevada actividad sulfatasa, por lo que el manejo de sulfoconjugados no representa obstáculo en el proceso de síntesis.

El estriol se emplea como índice del estado de la unidad fetoplacentaria, ya que su producción depende de la capacidad de síntesis del feto y la placenta conjuntamente. La medida de estriol es el método general empleado en la monitorización de las situaciones de riesgo fetal: hipertensión, nefropatías, diabetes, preeclampsia e insuficiencia placentaria, etc. Una excepción importante al empleo del estriol como índice de bienestar fetal es el déficit placentario de sulfatasa; en esta situación los andrógenos sulfoconjugados no pueden ser aromatizados por la placenta, si previamente no se produce la hidrólisis del grupo sulfato. Cuando existe un déficit de sulfatasa, la producción de estrógenos en la placenta puede llegar a ser prácticamente nula, dependiendo de la gravedad del déficit. El feto puede desarrollarse normalmente, pero no se produce dilatación cervical y existe una pérdida de sensibilidad a los estímulos que normalmente desencadenan el parto. Esto parece indicar que los estrógenos placentarios, a diferencia de la progesterona, no son esenciales en la vida fetal. De hecho, en algunas especies animales no se produce elevación de los estrógenos durante el embarazo. Las funciones de los estrógenos producidos por la placenta se resumen en la Tabla 81.3.

Tabla 81.2. Funciones de la progesterona durante la gestación

1. Mantiene la implantación de la placenta.
2. Autorregula sus receptores.
3. Disminuye la secreción hepática de lipoproteínas.
4. Acciones tisulares
   a) Disminuye la acción de la insulina.
   b) Estimula la lipólisis.
   c) Estimula el metabolismo del nitrógeno.
   d) Estimula la eliminación renal de sodio.
   e) Relaja la musculatura lisa (vascular y visceral).
   f) Estimula el centro respiratorio.
   g) Estimula el centro del apetito.
   h) Inhibe la respuesta inmunitaria.

ADAPTACIONES FISIOLÓGICAS DE LA MUJER EMBARAZADA

Sistema cardiovascular

En la mujer embarazada, la circulación se adapta a la existencia de un nuevo lecho vascular, la placenta, al que se derivan de 500 a 1000 mL/min de sangre. Los ajustes hemodinámicos más significativos durante el embarazo son:

a) Aumento del gasto cardíaco en 1.5 L/min en relación a 5 L/min de valor basal. Este incremento se debe a un aumento de la frecuencia cardíaca (de 70 a 85 latidos/min) y a un aumento del volumen de eyección (de 64 a 71 mL). Estos cambios se establecen entre el segundo y tercer mes, y se mantienen hasta el parto.

b) Reducción de la presión arterial sistólica (0.23- 0.4 kPa) y diastólica (0.53-0.66 kPa). La disminución de la presión arterial a pesar del aumento del volumen minuto

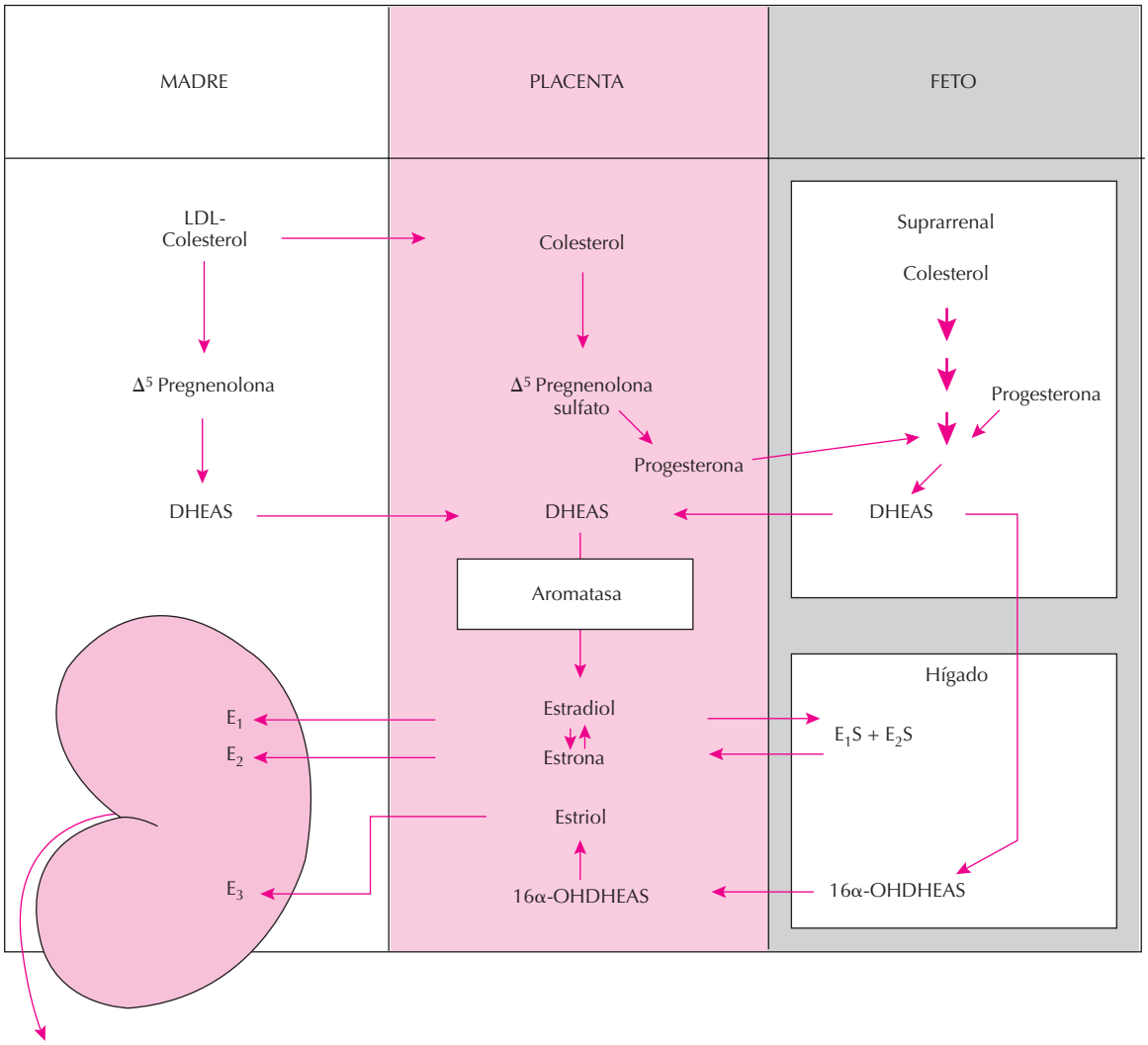


Figura 81.9. Representación esquemática de la biosíntesis de esteroides por la unidad fetoplacentaria.

cardíaco se debe a una disminución significativa de las resistencias periféricas, por el doble efecto de la apertura del gran lecho vascular útero-placentario, y la acción relajante de la progesterona sobre el músculo liso vascular.

c) La circulación venosa está condicionada a la postura. La compresión del útero grávido sobre la vena cava inferior y las ilíacas determina un aumento de la presión venosa en los miembros inferiores, prolonga el tiempo de circulación venosa pie-ingle y contribuye a la producción de edema. Esta elevada presión venosa facilita la producción de varices en piernas, vulva y vasos hemorroidales.

d) El volumen de sangre aumenta un 45%, pero aumenta más el volumen de plasma que el de hematíes; en consecuencia, el hematocrito y la concentración de hemoglobina disminuyen durante la gestación. También aumenta la eritropoyetina, por efecto del lactógeno placentario. El volumen adicional de sangre llena el espacio vascular extra, creado por el embarazo. En el parto se pierde de 1/2 a 1/3 de este volumen, constituyendo un factor de seguridad en relación con la hemorragia posparto.

Tabla 81.3. Principales funciones de los estrógenos durante la gestación

1. Incrementan la secreción hepática de:
   a) Lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL).
   b) Angiotensinógeno.
   c) Factores de coagulación.
   d) Proteínas transportadoras (SHBG, transcortina, TBG)

2. Efectos tisulares:
   a) Incrementa la acción de la insulina.
   b) Acción mamogénica.
   c) Estimula los depósitos grasos.
   d) Estimula la secreción de prolactina.
   e) Regula los receptores uterinos de progesterona.

Sistema respiratorio

Durante la gestación aumenta progresivamente el consumo de oxígeno hasta incrementarse en 33 mL/min al final del embarazo. Aunque el aumento de masa del útero dificulta los movimientos del diafragma, en la mujer embarazada se incrementa en un 40% el volumen minuto ventilatorio. El aumento de la ventilación es mayor que el aumento en los requerimientos de oxígeno y en la producción de CO2; en consecuencia, la eficacia de la ventilación deprime la PaCO2 en la circulación materna y se hace necesaria una reducción equivalente del bicarbonato plasmático, para poder mantener el pH en 7.4. La alcalosis respiratoria compensada es una adaptación crónica en el embarazo. El aumento de la ventilación pulmonar se debe a la acción de la progesterona, incrementando el esfuerzo ventilatorio a través de un efecto directo sobre el centro respiratorio.

Tracto gastrointestinal

Los niveles elevados de progesterona producen una relajación generalizada del músculo liso. Se hace más lento el vaciamiento gástrico y el tiempo de tránsito intestinal aumenta. Es común el reflujo gastroesofágico, debido a una disminución del tono del esfínter esofágico inferior y al aumento de la presión intragástrica.

Riñón

El flujo plasmático renal y la fracción de filtración se mantienen durante toda la gestación por encima de los valores de la mujer no embarazada. Como resultado de las adaptaciones renales al embarazo se produce una retención de iones y de agua (4-6 litros), que expande el volumen extracelular. El aumento en la actividad de la renina plasmática y en los niveles de aldosterona que se observa en el embarazo normal puede ser el responsable de esta expansión del volumen.

Metabolismo

El embarazo produce una serie de adaptaciones metabólicas que determinan el aumento en el plasma materno de aquellos sustratos metabólicos que el feto demanda. La placenta, mediante sus secreciones, regula esta disponibilidad de sustancias y constituye un filtro obligado en el paso de estos metabolitos, de los que depende el feto para crecer y desarrollarse.

a) La primera adaptación al embarazo es un aumento en la ingestión de alimentos. Se trata de una respuesta del SNC a los esteroides gonadales. La ganancia de peso de la mujer durante el embarazo es de 11 a 12.5 kg. De ellos, unos 3.5 son depósitos grasos, el resto corresponde al feto, útero y a la expansión del volumen plasmático e intersticial. Los depósitos de grasa en la madre tienen lugar en la primera mitad del embarazo; sin embargo, la ganancia de peso significativa en el feto se produce en la última parte del mismo (Fig. 81.10).

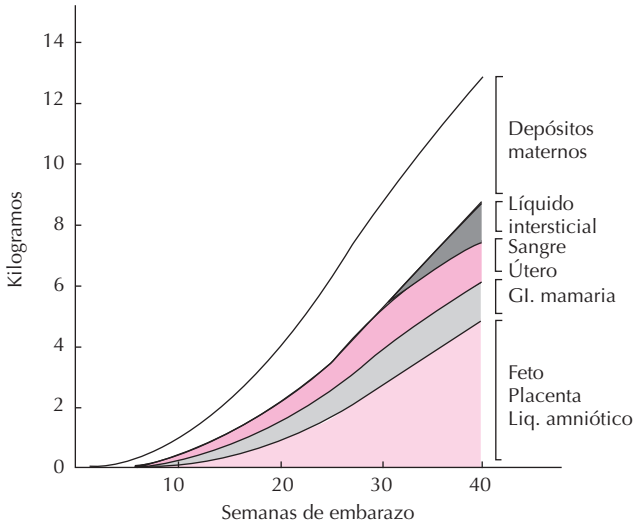


Figura 81.10. Ganancia de peso durante el embarazo.

b) En el inicio de la gestación se produce hiperinsulinismo. Los estrógenos y la progesterona estimulan la actividad de la célula β del páncreas, y el aumento de insulina resultante activa la lipogénesis y favorece los depósitos hepáticos de glucógeno. En esta primera fase, los requerimientos de glucosa por el feto son escasos (Fig. 81.11 *A*).

c) Con el avance de la gestación se instaura una resistencia a la acción de la insulina. El feto tiene una elevada tasa de crecimiento y requiere cantidades importantes de glucosa como sustrato energético (Figura 81.11 *B*). La resistencia a la insulina dificulta la entrada de glucosa en los tejidos maternos (músculo o tejido adiposo) y, recíprocamente, se movilizan ácidos grasos y triglicéridos que son empleados como fuentes de energía alternativa para cubrir las necesidades metabólicas de la madre. Se instaura una hiperlipidemia progresiva a lo largo de la gestación. De esta forma, se mantiene la glucemia y el transporte de glucosa al feto. En las mujeres diabéticas, la disponibilidad de glucosa al feto es excesiva y ocasiona sobrepeso fetal. La resistencia a la insulina es el resultado del efecto combinado en varias hormonas que antagonizan su acción: el lactógeno placentario, la prolactina, la progesterona, el cortisol y T3. La resistencia fisiológica de la embarazada a la insulina en la parte última del período gestacional garantiza la disponibilidad de glucosa para el feto.

d) La placenta desempeña un papel esencial en el transporte de los metabolitos disponibles para el feto. La glucosa se transporta por difusión, aunque puede haber algún mecanismo de facilitación que no consuma energía, ya que su velocidad de transporte es más elevada que la de la fructosa u otros azúcares. Los cuerpos cetónicos y los ácidos grasos libres también difunden de acuerdo con sus

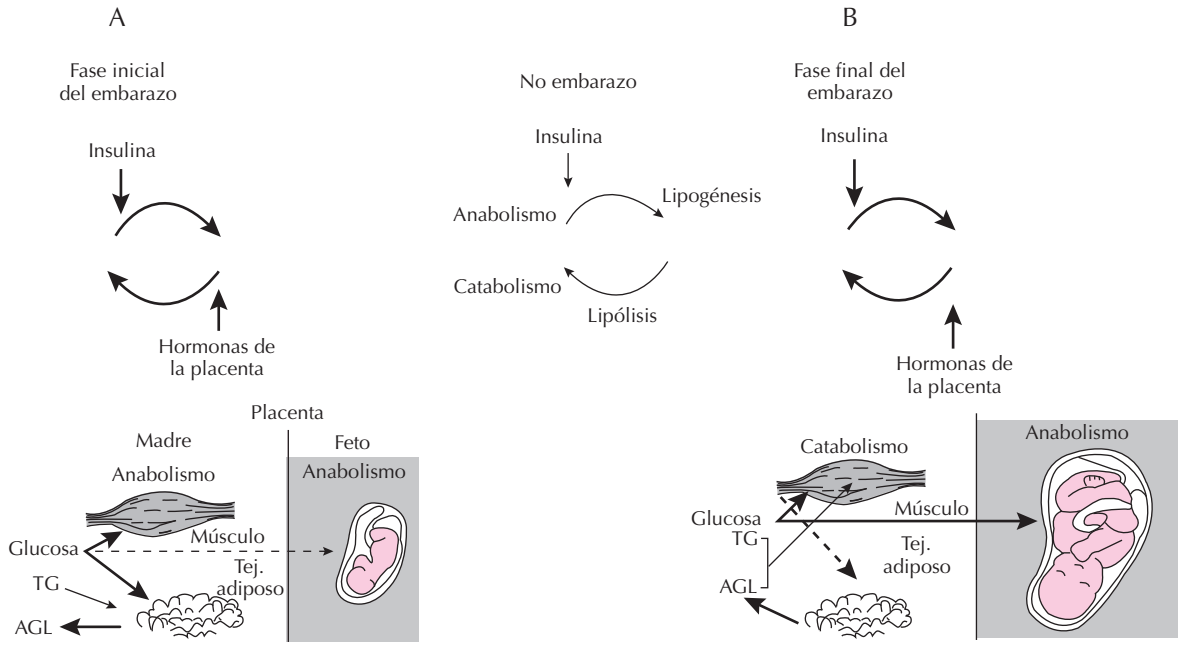


Figura 81.11. Adaptaciones metabólicas durante la gestación. *A*) en las fases inciales se produce anabolismo materno y fetal. *B*) el período último de la gestación se caracteriza por un intenso anabolismo fetal mantenido por el catabolismo materno, mediante resistencia a la insulina y utilización de lípidos (triglicéridos, TG y ácidos grasos libres, AGL) almacenados y derivados de la dieta.

gradientes de concentración. Existe un paso neto de colesterol madre-feto; se estima que el 50% del colesterol que maneja el feto es de origen materno. Los triglicéridos son hidrolizados a ácidos grasos libres y glicerol por una lipasa antes de atravesar la placenta; el feto puede esterificar los AGL en TG en los adipocitos. Los aminoácidos atraviesan la placenta contra gradiente de concentración, mediante procesos activos de transporte. Las hormonas de la placenta suministran los sistemas de regulación que garantizan la transferencia adecuada de metabolitos y el desarrollo fetal.

FISIOLOGÍA DEL PARTO

El parto se puede considerar el resultado de la maduración secuencial de un sistema de comunicación endocrina entre distintos compartimientos. El período de gestación en la mujer tiene una duración de 280 ± 7 días. Al final de este período, el feto humano mide unos 450 mm y pesa 3 kg en promedio; la placenta tiene un volumen medio de 500 mL, y el volumen de líquido amniótico en el que el feto está sumergido es aproximadamente 1 L. Este contenido distiende el útero, hipertrofiando el miometrio, cuyas fibras aumentan 10 veces su longitud. También aumenta su contenido en proteínas contráctiles, ATP, colágeno, glucógeno, fosfato de creatina, proteínas estructurales, etc. Estos cambios obedecen a la acción de los esteroides placentarios sobre el útero. Actualmente se desconocen el(los) mecanismo(s) que desencadena(n) el parto en la mujer. El conocimiento de los procesos fisiológicos responsables del inicio del parto no es sólo un problema académico: la principal causa de morbilidad y mortalidad infantil en los países industrializados son los nacimientos prematuros, constituyendo un problema socioeconómico y de salud pública mucho más relevante que los derivados del cáncer y las enfermedades cardiovasculares. El conocimiento de los mecanismos desencadenantes del parto propiciaría una aproximación racional a la prevención de los partos prematuros. La oveja es el animal de experimentación en el que los mecanismos del parto se han descrito de manera más concluyente. Ahora bien, dada la singularidad del proceso en cada especie animal estudiada, las extrapolaciones deben hacerse con gran prudencia. Los posibles mecanismos implicados en el proceso del parto se apuntan en la Figura 81.12.

Papel del feto

En la oveja y otros rumiantes, el feto es la fuente de las señales que determinan el inicio del parto. El principal sistema implicado es el eje hipófisis-suprarrenal fetal. Los niveles de glucocorticoides se elevan progresivamente, en respuesta a la ACTH hipofisaria. Los glucocorticoides aumentan la actividad de la 17β-hidroxilasa y, en consecuencia, aumenta la producción de estrógenos y disminuye la de progesterona (se consume). El incremento en la relación estrógeno/progesterona conduce a un incremento de la síntesis de prostaglandinas, que aumenta la contrac-

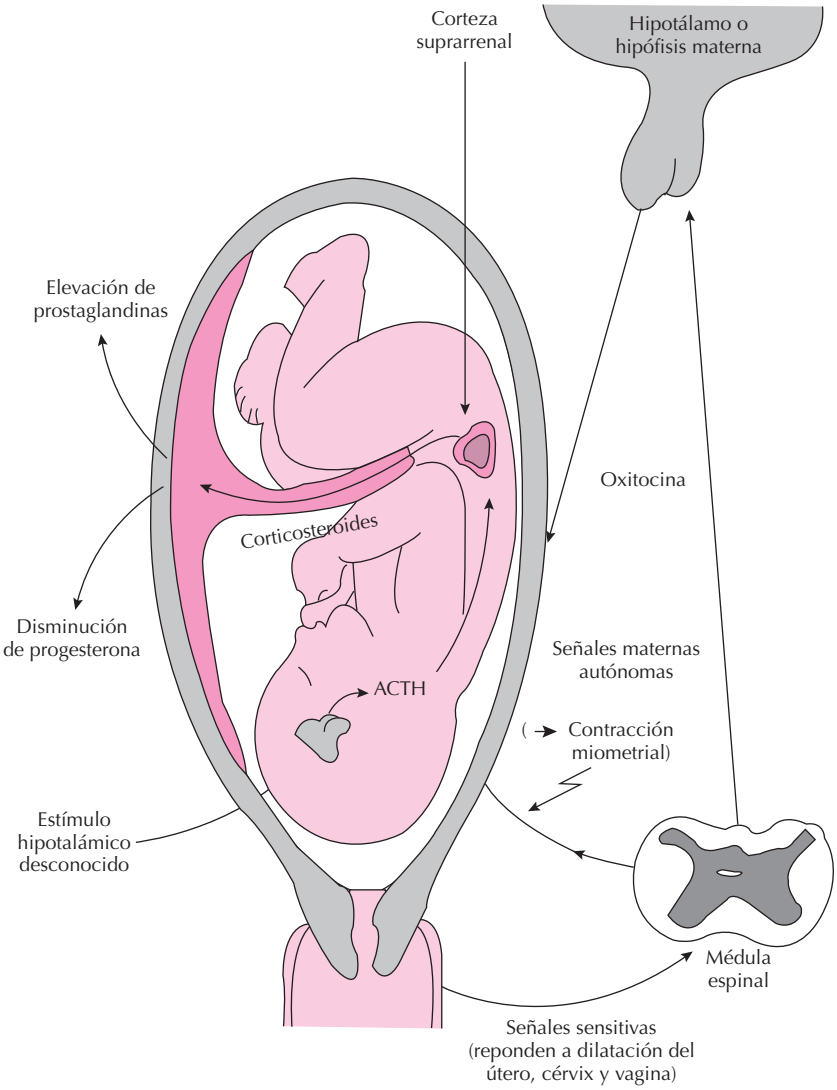


Figura 81.12. Posibles mecanismos en el control del parto.

tilidad uterina y se produce el parto. En ovinos, la ablación de la hipófisis o de la suprarrenal fetal prolonga la preñez, y la infusión de ACTH o de glucocorticoides induce partos prematuros. En primates, aunque existen ciertos paralelismos con los procesos descritos, hay también discrepancias importantes. La producción de glucocorticoides aumenta durante las últimas semanas del embarazo, y sus efectos sobre la maduración del pulmón fetal, la termorregulación, los depósitos de glucógeno, etc., son esenciales para la vida del neonato. Sin embargo, la infusión de ACTH o de glucocorticoides al feto humano no conduce a partos prematuros, como ocurre en la oveja. La prolongación del período de gestación en mujeres con fetos anencefálicos o con hipoplasia suprarrenal indica que la suprarrenal fetal en los seres humanos puede contribuir al inicio del parto. Además, la suprarrenal fetal sufre un desarrollo notable (zona fetal de la corteza) y produce grandes cantidades de esteroides C19, que pueden contribuir asimismo al parto.

Prostaglandinas

En todas las especies estudiadas las prostaglandinas son las reguladoras de la contractilidad del miometrio y mediadores finales del parto, de acuerdo con los siguientes aspectos: 1) hay un incremento de su concentración en el líquido amniótico y de sus metabolitos en el plasma y la orina durante la última parte de la gestación; 2) la administración de fármacos como aspirina o indometacina, que inhiben la ciclooxigenasa, suprimen la actividad uterina y prolongan la duración de la gestación; 3) el miometrio es sensible al efecto estimulador de las prostaglandinas administradas por vía exógena; en los primates existe una acusada sensibilidad a las prostaglandinas, en todos los estados de la gestación. El ácido araquidónico, precursor de varias prostaglandinas, se encuentra en las membranas celulares del amnios, corion y decidua, primariamente en posición 2-acil de glicerofosfolípidos de gran ubicuidad.

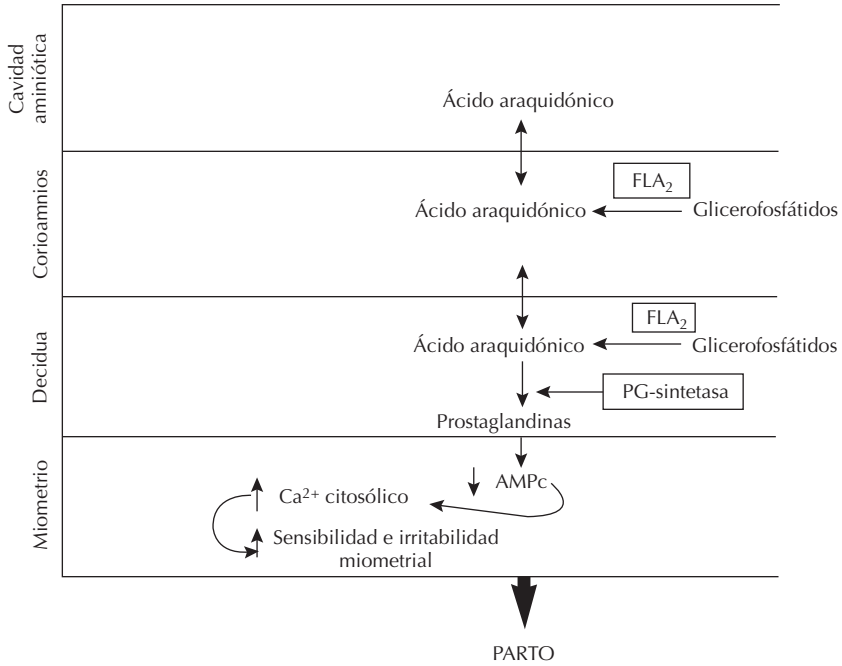


Figura 81.13. Compartimentación de la síntesis de PG en las membranas fetales y en la decidua. FLA_2: fosfolipasa A_2.

El ácido araquidónico se libera por la enzima lisosómica fosfolipasa A_2. La actividad de esta enzima es incrementada por cualquier factor mecánico, tóxico u hormonal que interrumpa la integridad de las membranas lisosomales; la progesterona potencia la estabilidad lisosómica y los estrógenos inducen activación de la fosfolipasa A_2. Una vez que el ácido araquidónico es liberado, se forman distintas prostaglandinas de las series E y F. La actividad de la fosfolipasa A_2 puede ser el principal punto regulador en el inicio del parto. Durante el parto existe una marcada elevación en el líquido amniótico del ácido araquidónico, PGE2 y PGF2α, presumiblemente derivadas del movimiento retrógrado de estas sustancias, desde las membranas fetales y la decidua (Fig. 81.13).

Las PGE2 y F2α estimulan la contractilidad del miometrio, desde las 7/10 semanas de la gestación, y su potencia relativa permanece constante a lo largo del embarazo. La acción de estas prostaglandinas está mediada por receptores específicos, que no cambian en número o afinidad con el inicio del parto. Las PG aumentan la concentración intracelular de Ca^{2+}, alterando los flujos de entrada Na^+/Ca^{2+} o impidiendo su captación por orgánulos intracelulares. El cambio en la concentración de calcio citosólico activa la maquinaria contráctil de la célula miometrial. Por medio de sus efectos sobre el colágeno cervical, y sobre la síntesis de los proteoglucanos, las prostaglandinas, especialmente PGE2, están implicadas en el proceso de dilatación cervical; su efecto a este nivel se debe a: 1) inhibición de la síntesis de colágeno e incremento de su solubilidad y degradación; 2) estimulación de la producción de colagenasa por los macrófagos, y 3) estimulación de la síntesis de ácido hialurónico por los fibroblastos. Existe también una producción cervical de prostaglandinas.

Progesterona y estrógenos

En la mayor parte de los mamíferos, el inicio del parto se asocia a una caída en los niveles de progesterona en el plasma materno. Esto no sucede en la mujer, aunque el miometrio de la mujer gestante a término posee menos receptores para progesterona que el miometrio de la mujer no embarazada. La progesterona es la hormona responsable de la insensibilidad del útero a los estímulos desencadenantes del parto, en concreto prostaglandinas y oxitocina; la progesterona induce hiperpolarización de las células miometriales, dificultando la propagación y la sincronización de la contracción. El parto se inicia cuando se levanta el bloqueo progesterónico sobre la actividad del miometrio. La progesterona placentaria puede ejercer su acción localmente sobre el miometrio. Los estrógenos contribuyen a crear las condiciones favorables para el parto, pero no desempeñan en él un papel activo. Promueven la formación de puentes de baja resistencia entre las células miometriales, importantes en la sincronización de las contracciones; los estrógenos estimulan la síntesis de fosfolípidos, incrementando la incorporación de ácido araquidónico a los glicerofosfolípidos e induciendo la síntesis de prostaglandinas.

Existen tres trastornos —hipoplasia adrenal, anencefalia y deficiencia de la sulfatasa placentaria— que cursan con niveles bajos de estrógenos y que se asocian a períodos de gestación más largos de lo normal.

Bajo la influencia de progesterona se produce: cérvix cerrado, pocas comunicaciones, niveles citosólicos de Ca^{2+} bajos y quiescencia miometrial. Cuando la gestación termina, cambia el equilibrio estrógenos/progesterona a favor del ablandamiento del cérvix, cambia la sensibilidad a la oxitocina y aumenta la prostaglandina y la contractilidad uterina.

Oxitocina

Existe controversia en cuanto a la relevancia de esta neurohormona en la iniciación y mantenimiento del parto. Hay una secreción fetal y otra materna, y ambas parecen independientes.

Oxitocina fetal. La oxitocina fetal puede ser transferida a la circulación materna e iniciar y/o mantener el proceso del parto. En ovejas, la infusión de oxitocina en el compartimiento fetal estimula las contracciones uterinas.

Oxitocina materna. Los cambios hormonales dentro del útero durante el embarazo determinan cambios significativos en la sensibilidad a la oxitocina. Ésta es prácticamente nula hasta la semana 20, y se incrementa progresivamente hasta alcanzar un valor elevado y estable en la semana 36. Con el inicio del parto la sensibilidad aumenta de nuevo. La oxitocina materna se libera en picos de secreción, que aumentan de frecuencia al progresar el parto. Los receptores de esta hormona se encuentran en el miometrio y la decidua, y están regulados por hormonas esteroideas (potenciados por los estrógenos, la progesterona disminuye su número) y por la distensión del útero. A lo largo de la gestación, estos receptores aumentan más de cien veces. La oxitocina interacciona con su receptor miometrial, produciendo un efecto despolarizante, mediado por adenilciclasa. La oxitocina induce fuertes contracciones uterinas, y su acción es complementaria de la de las prostaglandinas. Además, la oxitocina estimula la síntesis de PGE2 y PGF2α del tejido decidual. La acción de la oxitocina sobre el mantenimiento del parto es, pues, doble, una directa sobre la contractilidad uterina y otra indirecta, promoviendo la síntesis de prostaglandinas (Fig. 81.14). La perfusión de oxitocina se emplea de modo regular en la práctica clínica ginecológica para inducir el parto al final de la gestación.

Una vez que el parto ha comenzado, la propia actividad uterina mejora la contractilidad miometrial. Cuando el útero se contrae, dilata el cérvix y activa receptores de estiramiento de la pared cervical; se producen entonces impulsos nerviosos que son trasmitidos por la médula espinal y mediante reflejos autónomos provocan la contracción uterina (Fig. 81.12). Estos mecanorreceptores son también los desencadenantes de la liberación de oxitocina (véase Capítulo 68).

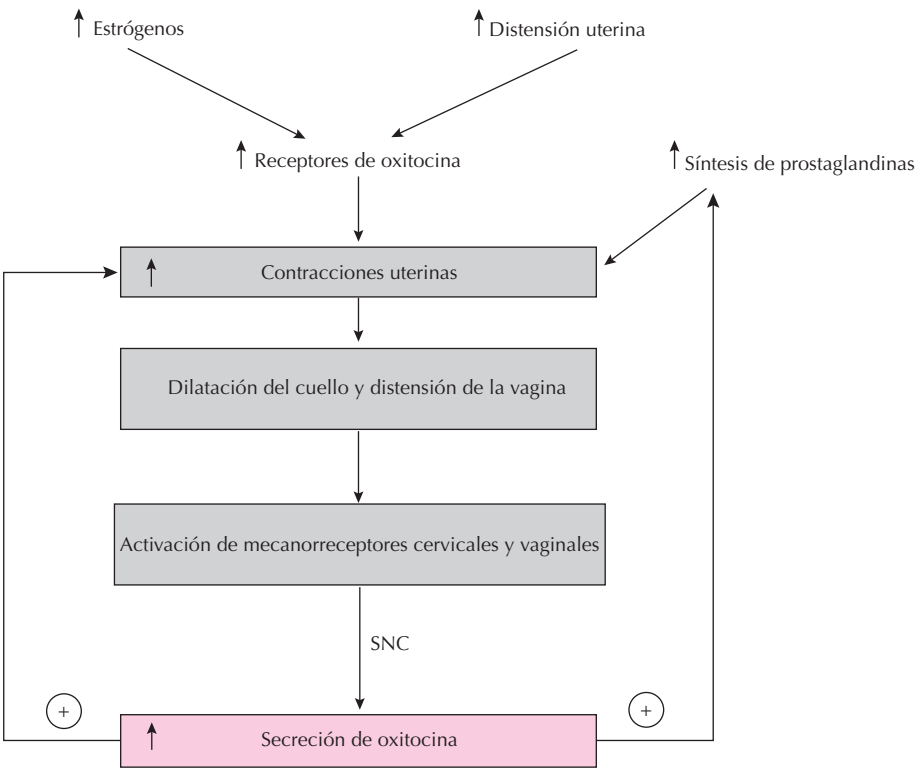


Figura 81.14. Efecto de la oxitocina en el parto.

Relaxina

Este péptido puede actuar sobre la musculatura lisa y sobre el tejido conectivo del útero, de forma análoga a las PG. La relaxina decidual contribuye a mantener la quiescencia uterina y el ablandamiento cervical en los últimos estadios del embarazo. De acuerdo con su perfil de concentración en relación con período gestacional no se produce ningún aumento en su concentración en el tiempo correspondiente al inicio del parto (véase Fig. 81.5).

BIBLIOGRAFÍA

Botella J. *La placenta. Fisiología y patología*. Madrid, Ed. Díaz de Santos, 1993.

Casey ML, McDonald PC, Simpson ER. Endocrinological changes of pregnancy. En: Wilson JD, Foster DW (eds.). *Williams Textbook of Endocrinology.* Piladelphia, W. B. Saunders, 1985; 422-437.

Challis JR, Olson DM. Parturition. En: Knobil E, Neill J *et al*. (eds.). *The Physiology of Reproduction.* New York, Raven Press, 1988; 2177-2205.

Challis JR, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and Paracrine Regulation of Birth at Term and Preterm. *Endocrine Rev* 2000; 21:514-550.

Heap RB, Flintt APF. Pregnancy. En: Austin RC, Short RV (eds.). *Hormonal Control of Reproduction,* 2ª ed. London, Cambridge University Press, 1984; 153-194.

Jaffe R B. Protein hormones of the placenta, decidua, and fetal membranes. En: Yen SSC, Jaffe RB (eds.). *Reproductive Endocrinology,* 2ª ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1989; 758-789.

Mesiano S. Myometrial Progesterone Responsiveness and the Control of Human Parturition. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11:193-202.

Metcalfe J, Stotk M K, Barron D H. Matern physiology during gestation. En: Knobil E, Neil J *et al* (eds.). *The Physiology of Reproduction*. New York, Raven Press, 1988; 2145-2176.

Pascualini JR. Biosynthesis and metabolism of different hormones in the fetal and placental compartments. En: Pascualini JR, Kincl FA (eds.). *Hormones and the Fetus,* vol. 1. Oxford, Pergamon Press, 1984; 73-172.

Petraglia F, Snatuz M, Florio P, Volpe A. Paracrine regulation of human placenta:control of hormonogenesis. *J Reprod Immunology* 1998; 39:221-233.

Sherwood O D. Relaxin's Physiological Roles and Other Diverse Actions. *Endocrine Rev* 2004; 25:205-234.

Spencer TE, Burghardt RC, Johnson GA, Bazer FW.Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy. *Animal Reproduction Sci* 2004; 82-83:537-550.

Capítulo 82

Fisiología de la mama

Armando Tejerina, Alfonso Escalonilla, Antonio Tejerina Bernal y José Francisco Rabadán

- Introducción
- Glándula mamaria adulta
- Lactopoyesis y lactogénesis
- Secreción y eyección lácteas
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El desarrollo mamario y la estructura fundamental de la glándula ofrecen particularidades muy semejantes en todos los mamíferos, aunque con diferencias en cuanto a detalles funcionales, arquitectura glandular y número de glándulas existentes en cada especie. Los primeros estudios en relación con la embriología mamaria corresponden a Schultre, quien en 1892 describió en embriones de perro, gato y cerdo un particular engrosamiento de la epidermis sobre una dermis vascularizada que se definía como la llamada "franja mamaria", situada lateralmente a la línea blanca y extendida de arriba abajo por ambas partes.

Kallius en 1896 describió en el embrión humano de 30 a 35 días de desarrollo la franja mamaria, que se extendía desde la axila hasta la región inguinal, y que en el primer mes de desarrollo es perfectamente notable. Esta franja se encuentra en todas las especies, incluso en las aves, pero en éstas queda reducida a sendas almohadillas glandulares ínfero-abdominales, de interesante papel en la termorregulación durante la incubación.

La existencia de esbozos mamarios es patrimonio de todas las especies animales, si bien su porvenir es diferente. En todas las especies mamíferas, la cresta mamaria o franja mamaria regresa al nivel de epitelio normal en determinados puntos, definiendo así al origen en posición de las futuras glándulas. En los monotremas, la mama se desarrolla en dicha cresta a expensas de un nuevo brote de células basales epidérmicas, dando lugar a cien y hasta ciento cincuenta tubos y otros tantos folículos pilosos, abiertos unos y otros en la superficie de la piel plana y carente por tanto de pezón. Los recién nacidos no succionan, sino que lamen la secreción láctea, tratándose de una forma imperfecta de la glándula mamaria y de la secreción láctea.

En los placentarios y marsupiales, las mamas se desarrollan en sendos brotes epiteliales, desaparecida la cresta mamaria. En los mamíferos con gran número de mamas, los esbozos glandulares comienzan en la región torácica y se continúan por la abdominal e inguinal, mientras que en las especies que presentan un reducido número de glándulas los esbozos se establecen en la región torácica (mona), en la abdominal (suidos), o en la inguinal (bóvidos, cápridos, óvidos y équidos), mientras que en el resto, los esbozos terminan por desaparecer. En el embrión humano Brodmann observó al tercer mes de desarrollo que pueden apreciarse todavía esbozos mamarios primitivos que recuerdan a las especies polimásticas, como antecedentes filogenéticos y ontogenéticos. Es posible que algunos terminen en verdaderas glándulas supernumerarias, fenómeno frecuente en todas las especies dimásticas, y en particular en óvidos y cápridos. En la vaca es frecuente la presencia de mamas supernumerarias en estado rudimentario, situadas en la región perineal baja y a veces en la ínfero-abdominal premamaria.

Williams señala un esquema hipotético para la mujer, con siete pares de mamas que se sitúan desde la región axilar hasta la pubiana, e incluso en la cara interna del muslo, integrando pares situados en sendas líneas paralelas. Rara vez las glándulas supernumerarias resultan funcionales, quedando generalmente sólo rudimentos de tejido aberrante.

Podríamos sintetizar el desarrollo embrionario de la mama en los mamíferos en varias etapas:

En una primera etapa, ya a partir del primer desarrollo embrionario, es perfectamente manifiesto un esbozo integrado por una sola capa de células, o estrato malpighiano germinativo, que aparece en la superficie cutánea.

En una segunda etapa, se caracteriza por una depresión o desaparición de los vestigios de la cresta embrionaria, quedando únicamente los brotes que originarán las mamas. En algunas situaciones puede presentarse atrofia total de la cresta, originando amastia o atelia o, en caso contrario, polimastia o politelia.

En una tercera etapa, el desarrollo mamario se caracteriza porque el epitelio persistente de la cresta mamaria penetra hacia el corion, dando lugar al primordio, que a su vez origina varios brotes o futuros puntos funcionales de la glándula; en una cuarta etapa, los brotes glandulares se ahuecan y tunelizan, formando los conductos galactofóricos que aparecerán claramente estructurados en meses posteriores. Estos conductos emiten nuevos brotes o puntos de partida de canalículos menores, así como los tubos glandulares propiamente dichos (Fig. 82.1). En fechas cercanas al parto o final de la gestación se advierte en el feto una formación epidérmica que crece rápidamente dando lugar al pezón.

En la mujer, la glándula mamaria está formada por 15-25 lóbulos irregulares, que se proyectan desde la papila mamaria o pezón. Cada lóbulo se subdivide en varios órdenes de lobulillos conectados por un sistema tubular que se vacía en sus conductos, progresivamente mayores, hasta los conductos galactóforos que convergen en el pezón. Los lóbulos están separados por tabiques conjuntivos y se hallan embebidos en abundante tejido adiposo. Durante cada ciclo menstrual se producen cambios proliferativos y crecimiento activo del sistema glandular. Estos cambios progresan durante la fase folicular y periovulativa, alcanzan un máximo en la fase lútea y van seguidos de una rápida involución.

El tejido mamario en desarrollo durante la gestación permanece relativamente insensible, aunque en el tercer trimestre, cuando aumentan las concentraciones de prolactina fetal, se produce la diferenciación de las células ductales terminales.

En el último momento de la gestación, o en el del nacimiento, se desarrolla una mínima actividad secretora, denominada leche de brujas en el recién nacido, fenómeno transitorio originado por el cese brusco del paso de hormonas maternas por vía transplacentaria. Tras el nacimiento, estas células revierten paulatinamente a un estado más primitivo.

La glándula mamaria permanece en reposo, y el crecimiento es homogéneo con proliferación del estroma y elongación de los conductos galactofóricos en proporción al crecimiento total del cuerpo, hasta que llegan a establecerse los ciclos menstruales, momento en el que se producirá el desarrollo mamario (Fig. 82.2).

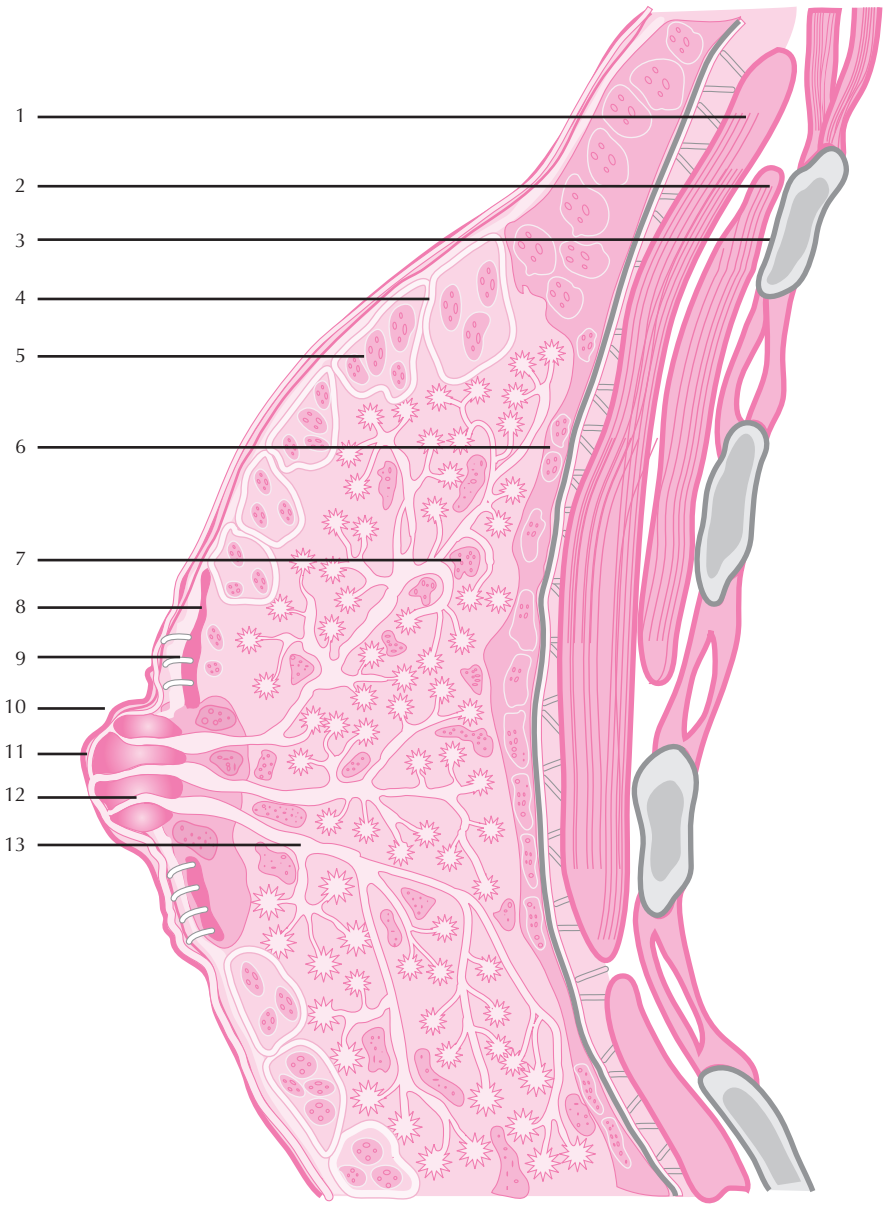


Figura 82.1. Estructura normal de la mama. 1, Músculo pectoral mayor. 2, Músculo pectoral menor. 3, Costilla o plano costal. 4, Ligamento de Cooper 5, Tejido adiposo superficial. Tejido adiposo retromamario. 7, Tejido adiposo intramamario. 8, Músculo areolar. 9. Glándulas areolares. 10, Orificio con tapón de queratina. 11, Pezón. 12, Dilatación ampular del conducto principal. 13, Ramificación del conducto principal.

GLÁNDULA MAMARIA ADULTA

En la pubertad se desarrolla un crecimiento importante del tejido glandular mamario, secundario a la secreción de progesterona y estrógenos por el ovario, identificándose histológicamente un desarrollo de las yemas mamarias relacionadas con el aumento de la concentración de estrógenos y de factores de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*).

Parece ser que este crecimiento está mediado por la prolactina y parcialmente por la hormona de crecimiento, por la hormona estimulante del tiroides y por hormonas corticotropas.

Los estrógenos del ovario estimularán la proliferación del epitelio ductal, células mioepiteliales y células del estroma. La progesterona iniciará la formación de los componentes acinares secretores en la porción más distal de los conductos. Cuando aparece la menarquia, el incremento de estrógenos y progesterona produce un desarrollo ductal adicional, con la formación definitiva de los lóbulos mamarios (Fig. 82.1).

Tanto los estrógenos como la progesterona provocan una proliferación del tejido conjuntivo, reemplazando al

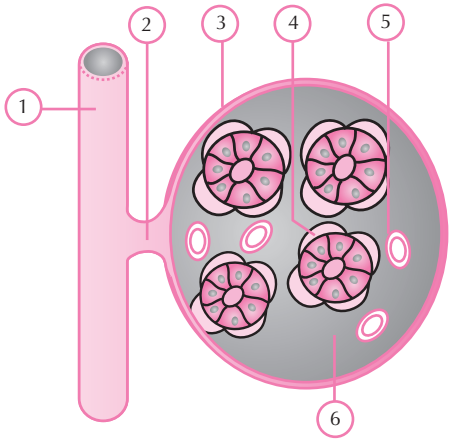


Figura 82.2. Sistema del lobulillo mamario: 1, Conducto de tamaño medio. 2, Conducto terminal, 3, Pared del lobulillo con capa elástica. 4, Acino glandular. 5, Dúctulos intralobulillares sin pared elástica. 6, Espacio periacinoso.

tejido célulo-adiposo y desarrollando el soporte para los conductillos mamarios.

También se produce proliferación del tejido adiposo, con aumento proporcional y pigmentación de la areola y el pezón. Durante el ciclo menstrual, la mama aumenta de volumen en la primera fase del mismo, y es en el período premenstrual cuando tiene lugar un aumento de densidad, sensibilidad y nodularización. Se produce además una ingurgitación del estroma de los lóbulos y los conductos, con una dilatación de la luz de los mismos. Posteriormente, el epitelio se vacuoliza y el estroma se infiltra con un líquido libre de proteínas y células plasmáticas. Esta edematización está mediada por los estrógenos.

Durante el ciclo menstrual se producen fenómenos de secreción y reabsorción continua de distintas proteínas, inmunoglobulinas y distintas sustancias (lisozima, transferrina, antitripsina, ceruloplasmina, ácido oleico, palmítico, esteárico, lactosa y hormonas).

Durante el embarazo la mama está sometida a unos niveles elevados de hormonas, que provocan una ramificación de los conductos galactofóricos y diferenciación de las yemas terminales, formando alvéolos que se agrupan construyendo los lóbulos mamarios.

Ya avanzado el embarazo, se empiezan a evidenciar vacuolas secretoras en las células epiteliales y material secretor, siendo determinado este fenómeno por el lactógeno placentario o la prolactina, junto con otras hormonas con un papel estimulador, como es la progesterona en el desarrollo lobuloalveolar, el cortisol, que potencia la acción de la prolactina, la insulina y el factor de crecimiento epidérmico, así como también los glucocorticoides, que favorecen la acumulación de colágeno en la mama (Fig. 82.3).

En la época menopáusica, la disminución de la secreción ovárica de estrógenos y progesterona origina la involución de los componentes ductal, glandular y conjuntivo, con hipoplasia y atrofia de los elementos epiteliales de los conductos y de los lóbulos. El tejido glandular mamario es sustituido por estroma y tejido adiposo de forma progresiva, alcanzando la involución regresiva de la mama.

LACTOPOYESIS Y LACTOGÉNESIS

La aparición de la leche ocurre bruscamente entre el segundo y cuarto día del período posparto, tras la secreción de la leche denominada calostral. Este fenómeno ocurre por la disminución de la progesterona y el estriol y por el aumento de la prolactina, aunque la mama se va preparando para este momento de la secreción láctea en las últimas semanas previas al parto, cuando disminuye el lactógeno placentario.

La leche se produce cuando disminuye la producción de lactógeno placentario y de la progesterona, con elevación de la prolactina.

El fenómeno inductor se considera directamente relacionado con la síntesis de receptores de prolactina.

La lactancia se mantiene por la influencia de múltiples hormonas, aunque la prolactina es la fundamental. De hecho, el bloqueo de esta hormona con bromocriptina inhibe la lactogénesis (véase Capítulo 70).

Otras hormonas, como la hormona de crecimiento (GH) y la tiroxina, pueden modificar la cantidad de leche sintetizada, aunque parece ser que incrementan la sensibilidad a la prolactina.

Cuando el niño deja de mamar, se produce la normalización de las cifras de prolactina y oxitocina, con una disminución progresiva de la actividad secretora del epitelio y posteriormente fagocitosis del material retenido en el interior del epitelio, junto con atrofia y degeneración de las células secretoras (fenómenos de apoptosis poslactacional).

SECRECIÓN Y EYECCIÓN LÁCTEAS

La succión del pezón o la manipulación de la mama produce en los 40 minutos siguientes una marcada elevación de la prolactina, por un estímulo neurohormonal, debiendo ser frecuente este estímulo para poder mantener dichas elevaciones, de tal modo que, si no se provoca un estímulo durante las 8-12 horas siguientes, se crea un retraso en la estimulación láctea.

La oxitocina es la hormona que provoca la contracción de las células mioepiteliales y el incremento de la presión intramamaria inducida por la succión mediante el reflejo neuroendocrino. El aumento de prolactina también se desencadena por la succión y, a su vez, mantiene la génesis láctea. La interrupción del amamantamiento, al no haber succión del pezón, disminuye la prolactina y, por ende, la génesis láctea.

Para el óptimo desarrollo de la mama, se requieren por tanto la acción coordinada de una serie de hormonas, entre las que destacan fundamentalmente la prolactina, seguida por otras, como pueden ser los estrógenos, la pro-

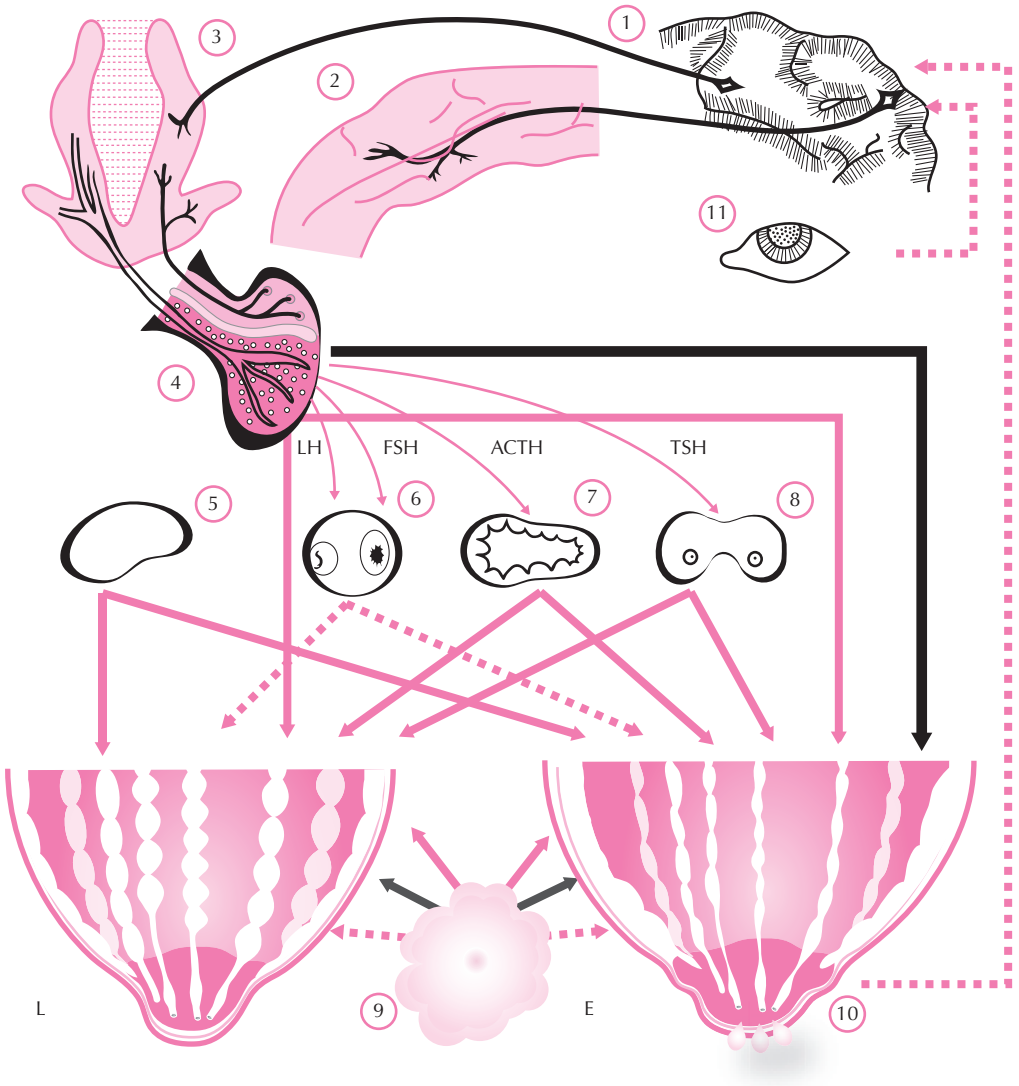


Figura 82.3. Influencia neuroendocrina encefálica sobre la lactación y la eyección láctea. L) Mama en lactación. Los ácinos ocupan casi la totalidad de la mama; el árbol ductal dilatado contiene la secreción. 1, Corteza cerebral. 2, Zona encefálica límbica. 3, Núcleos hipotalámicos. 4, Hipófisis con su tallo hipofisario. Hormonas estimulantes hipofisarias: FSH, LH, ACTH, TSH. Glándulas endocrinas y hormonas que actúan sobre la mama: 4, Porción anterior de la hipófisis (prolactina). 5, Páncreas (insulina). 6, Ovario (estrógenos y progesterona). 7, Suprarrenales (corticoides). 8, Tiroides (hormona tiroidea). 9, Placenta. E) Mama en eyección láctea. El sistema de las células de miofibrillas está contraído por la acción estimulante de la oxitocina (flecha punteada) procedente de la hipófisis posterior. Esta secreción es provocada por el reflejo de succión en el pezón (10) y por estímulos sensoriales que alcanzan la cortical (11).

gesterona, la insulina, la hormona de crecimiento, las hormonas tiroideas y las hormonas adrenales. Comentaremos someramente algunas de ellas.

PROLACTINA. Es la hormona principal que rige los sistemas de regulación de la mama, y está sometida a un control tanto inhibidor como estimulador de diferentes sustancias. El principal inhibidor es la dopamina, siendo estimuladores de la prolactina la hormona TRH (liberadora de la TSH), el sistema serotoninérgico y el péptido activo vasointestinal (VIP).

El sistema de actuación de la prolactina se basa fundamentalmente en receptores de membrana, caracterizados en la célula mamaria, que activan a su vez un sistema de quinasas inductoras de la génesis de la mitosis.

Estos receptores tienen un incremento fundamental en su número durante el embarazo y tras el parto, debido fundamentalmente al propio efecto de la prolactina y a los estrógenos.

La progesterona hace disminuir su número, y los antiestrógenos inhiben la unión a la prolactina.

Es de interés reseñar que el receptor celular de la prolactina tiene una afinidad importante por la hormona de crecimiento, pudiéndose explicar algunos fenómenos prolactínicos de dicha hormona.

A su vez, el lactógeno placentario ejerce acciones similares a la prolactina, aunque con una potencia inferior, compensada por sus altísimas concentraciones, durante la gestación.

PROGESTERONA. Actúa sinérgicamente con la prolactina en la promoción del desarrollo lóbulo-alveolar.

Algunas acciones de la progesterona en la mama, como en el útero, son antiestrogénicas y, al igual que aquellos, la progesterona inhibe la lactancia.

Actúa por medio de un receptor que está regulado por los estrógenos y, posiblemente, por la prolactina.

ESTRÓGENOS. Se han descrito numerosísimas publicaciones en relación con el papel de los estrógenos en la lactancia. Suelen tener intensos efectos activadores sobre la mama, aunque ineficaces en sí mismos, si no es en unión con otras hormonas hipofisarias.

Los estrógenos, en presencia de la prolactina y de la hormona de crecimiento, promueven el desarrollo de los conductos galactofóricos, aunque tienen escasa actividad para estimular el desarrollo alveolar, que necesita otras hormonas concomitantes, como es el factor de crecimiento epidérmico.

En general, los estrógenos preparan la mama para la eventual formación de la leche.

Determinadas concentraciones pueden llegar a inhibir la lactancia y actúan como un antagonista de la prolactina, explicando así el hecho de que, durante el embarazo, junto con las elevadas concentraciones de progesterona, no se produzca lactancia.

Los estrógenos también regulan los niveles de receptores de prolactina.

Es de todos conocido el hecho de que el adipocito mamario, al igual que el tejido adiposo, tiene capacidad para formar estrógenos a partir de la androstendiona y testosterona circulantes por medio del proceso de aromatización.

Los estrógenos actúan por medio de receptores nucleares, variando su concentración a lo largo del ciclo menstrual e incrementándose en los períodos de gestación y lactancia.

Se sabe también que los estrógenos promueven la síntesis de receptores, aunque este mecanismo no es bien conocido.

Últimamente se sabe que el efecto estrogénico se realiza mediante factores de crecimiento epidérmicos, siendo algunos de dichos factores sintetizados en las células del estroma mientras que actúan en las células epiteliales.

OXITOCINA. Es una hormona encargada de provocar la contracción de las células mioepiteliales para realizar la expulsión de la leche.

Es secretada por factores puramente psíquicos, como es el conjunto de actos que preceden a la lactancia, o por los estímulos sensoriales del pezón del recién nacido durante la succión por medio de mecanismos neuroendocrinos.

Esta secreción puede ser inhibida por los mismos factores psíquicos, por el estrés o por el dolor, así como por una estimulación del sistema nervioso simpático con liberación de adrenalina y noradrenalina.

OTRAS HORMONAS. Podríamos hablar de otras hormonas, como son las tiroideas, los glucocorticoides o la vitamina D. Parece ser que actúan en fase de crecimiento y secreción mamarias, con efectos permisivos, con desarrollo del mesénquima mamario.

La hormona de crecimiento actúa sinérgicamente con la prolactina en ciertas fases del crecimiento mamario, como el desarrollo de los conductos galactofóricos, realizando un efecto regulador sobre el metabolismo del tejido adiposo, encaminado a favorecer la utilización de nutrientes.

Por último, comentaremos la insulina, como necesaria para que el resto de hormonas ejerzan su efecto, un hecho que todavía no se ha demostrado *in vivo*, aunque en recientes trabajos se ha puesto de manifiesto cómo la célula mamaria contiene receptores para insulina, aunque su relación y efecto no son del todo bien conocidos.

Como colofón de todo ello, podríamos decir que la mama se desarrolla a partir de la pubertad y que, hasta el inicio de ésta, la mama masculina y femenina son estructuralmente muy semejantes.

La acción coordinada de estrógenos, progesterona y algunas hormonas hipofisarias son factores muy importantes en el desarrollo mamario, ocurriendo a lo largo del ciclo menstrual cambios cíclicos, así como también regulación de mecanismos hormonales durante el embarazo, lactancia e incluso en la senectud mediante fenómenos de apoptosis.

Es por tanto necesaria la integridad estructural y funcional de todo el sistema nervioso periférico, del eje hipotálamo hipofisario y de los sistemas de receptores hormonales de la mama para que todos estos fenómenos fisiológicos se desarrollen con normalidad.

También es importante conocer el valor de los factores de crecimiento, inducidos hormonalmente (siendo el más significativo la prolactina), aunque algunas de estas funciones y su regulación por las hormonas hipofisarias no se conocen todavía con exactitud.

BIBLIOGRAFÍA

Beckerke. *Principles and Practice of Endorcrinology and Metabolism,* 3ª ed. Philadelphia, JB Lippincott, 2001.

Botella Llusia, J. *Endocrinología de la mujer.* Ed. Científico-Médica, 1966.

Botella J. El ciclo gravídico normal. En: Tresguerres JAF, Aguilar E, Devesa J, Moreno B (eds.). *Tratado de Endocrinología Básica y Clínica*. Madrid, Síntesis, 2000; 656-696.

Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5:119-137.

Rosembloom AL. Breast Physiology: Normal and abnormal development and function. En: Bland KI, Kopeland EM. *The Breast*, 2ª ed. Philadelphia, Saunders, 1998;38-50.

Tejerina F, Tejerina A. *El seno femenino*. Díaz de Santos. Madrid 1997.

Tejerina F. *Tratamiento del cáncer de mama*. Salvat. Madrid, 1986.

Turner CW. *The mamary gland. The anatomy of the udder of cattle and domestic animals*. Columbia, Lucas Brothers Publishers, 1952.

Woodward TL, Xie JW, Haslam SZ. The role of mammary stroma in modulating the proliferative response to ovarian hormones in the normal mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3:117-131.

Parte X

Integración y adaptación del organismo

CAPÍTULO 83

Control y regulación de la temperatura corporal.

CAPÍTULO 84

Fisiología del ejercicio.

CAPÍTULO 85

Estrés.

CAPÍTULO 86

Hambre, sed y saciedad.

CAPÍTULO 87

Ritmos biológicos.

CAPÍTULO 88

Fisiología de la respuesta sexual.

CAPÍTULO 89

Biología del envejecimiento.

CAPÍTULO 90

Envejecimiento cerebral.

Capítulo 83

Control y regulación de la temperatura corporal

Francisco Mora Teruel*

- Variaciones de la temperatura corporal: conceptos básicos
- Producción, transferencia, intercambio, balance y contenido de calor del organismo
- Regulación de la temperatura
- Trastornos de la termorregulación
- Bibliografía

* Este capítulo fue originalmente escrito conjuntamente con el profesor C.V. Grisolfi, que desgraciadamente falleció en junio del año 2000.

VARIACIONES DE LA TEMPERATURA CORPORAL: CONCEPTOS BÁSICOS

Animales homeotermos y animales poiquilotermos

Los animales pueden ser clasificados como de sangre caliente (homeotermos) y de sangre fría (poiquilotermos). Los animales de sangre caliente (mamíferos y aves) mantienen una temperatura corporal central relativamente constante, a pesar de las fluctuaciones de la temperatura ambiental. En contraste, los animales de sangre fría (invertebrados, peces, anfibios y reptiles) tienen una temperatura corporal central que baja con el frío y aumenta con el calor. En cualquier caso, tanto los animales homeotermos como los poiquilotermos regulan su temperatura corporal. La diferencia en la regulación de la temperatura entre unos y otros estriba en que los primeros lo hacen en un estrecho margen de variación y los segundos en un amplio margen, que puede llegar hasta varios grados centígrados.

Los mamíferos hibernantes son un caso especial en la regulación de la temperatura corporal y por supuesto en la ingestión de alimentos y líquidos, pero son, a fin de cuentas, animales homeotermos, con la capacidad de reducir sustancialmente su temperatura corporal central y volver a elevarla espontáneamente hasta 37 °C, por medio de un aumento de su tasa de metabolismo.

Conceptos de temperatura central y temperatura superficial (*Tc* y *Ts*)

El organismo se puede dividir, a efectos de entender estos conceptos, en una parte central o nuclear y una parte superficial que está más en contacto con el medio externo ambiental. El centro o núcleo estaría constituido por los contenidos de la cabeza y las cavidades torácica y abdominal. En contraste con ello, la piel, el tejido celular subcutáneo y el grueso de la masa muscular constituyen la superficie. Las temperaturas de una y otra parte del organismo así dividido serían las temperaturas central y superficial. La Figura 83.1 muestra el efecto de la exposición del organismo humano en reposo a diferentes temperaturas ambientales. Nótese que el promedio de la temperatura de la piel (representativa de la temperatura superficial) aumenta con el incremento de la temperatura ambiental. En cambio, la temperatura central (representada por las temperaturas oral, rectal, esofágica, timpánica, hipotalámica o de la sangre al pasar por cualquiera de los órganos de la parte central o nuclear) permanece relativamente constante. Por tanto, la temperatura central es la que es regulada y mantenida constante dentro de límites bastante estrechos.

Concepto de temperatura corporal (*Tco*)

La temperatura corporal es un concepto diferente al de temperatura central y superficial, pero extraído de estos

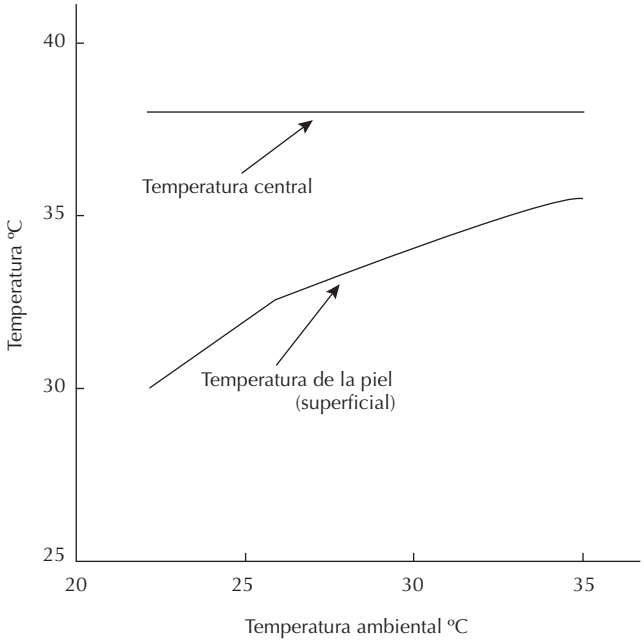


Figura 83.1. Diagrama esquemático que muestra la evolución de las temperaturas central y superficial en función del aumento de la temperatura ambiente.

mismos conceptos. La temperatura corporal es una suma de la temperatura central y la superficial, multiplicadas por unas constantes que a su vez dependen de las temperaturas ambientales. Así, en un medio ambiente considerado como de temperatura neutral (28 °C) los factores constantes serían 0.65 y 0.35 para las temperaturas central y superficial respectivamente:

$$Tco = 0.65\ Tc + 0.35\ Ts$$

En un medio ambiente frío, cuando la parte del organismo correspondiente a la superficie aumenta, debido a que los vasos sanguíneos de la piel se constriñen, el factor de la temperatura superficial aumenta a 0.4 y el central se reduce a 0.6. Correspondientemente, en el caso de un medio ambiente caluroso, los factores serían de 0.2 y 0.8 para las temperaturas superficial y central.

Temperaturas extremas

La Figura 83.2 muestra el rango de temperaturas en el que normalmente fluctúan las temperaturas centrales del organismo humano. En este rango se incluyen las temperaturas extremas que el organismo puede soportar antes de sufrir un shock térmico. Como puede verse en la citada figura, durante el ejercicio físico y el trabajo intenso la temperatura central del organismo puede ascender hasta 39-40 °C. Por otra parte, la temperatura central desciende normalmente de los 37 °C durante el sueño (véase Fig. 83.3) y por supuesto puede descender por debajo de los

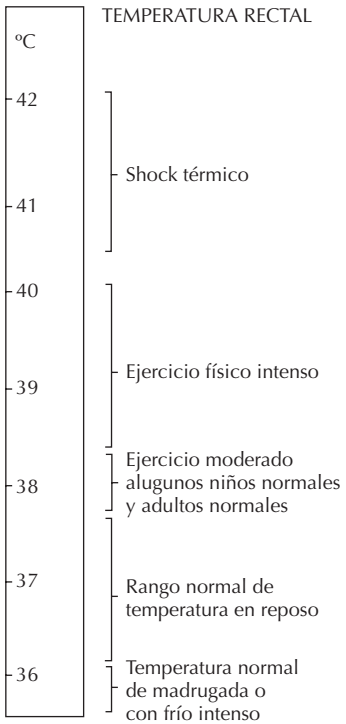


Figura 83.2. Rango de temperaturas (temperatura rectal) en personas normales.

36 °C si el organismo se encuentra expuesto a un frío intenso. En reposo y en un ambiente confortable durante el día, la temperatura central no varía más allá de 0.5 °C.

PRODUCCIÓN, TRANSFERENCIA, INTERCAMBIO, BALANCE Y CONTENIDO DE CALOR DEL ORGANISMO

Producción de calor: tasa de metabolismo

En condiciones de reposo, el calor se produce primariamente en las partes anatómicas del organismo que hemos denominado *central* o *nuclear*, a pesar de que esta parte sólo representa un tercio de la masa corporal total (véase Tabla 83.1). Tras su producción, el calor es distribuido por todos los tejidos corporales a través de la sangre circulante. Durante la actividad física, por ejemplo el ejercicio en sus muy distintas variaciones, los tejidos responsables de la producción de calor cambian radicalmente. Así, y en esta última circunstancia, los músculos esqueléticos son los tejidos responsables de la producción de calor mediante el aumento de su metabolismo, que puede llegar hasta 10-15 veces su nivel basal. En el ejercicio físico intenso el metabolismo puede aumentar desde 90 kcal/hora en reposo (1 MET), hasta más de 900 kcal/hora.

Mecanismo de transferencia de calor en el organismo

Una vez producido el calor, éste es transferido y repartido a los distintos órganos y sistemas. Este proceso se realiza por los mecanismos de conducción, convección y por el mecanismo de intercambio de calor por contracorriente.

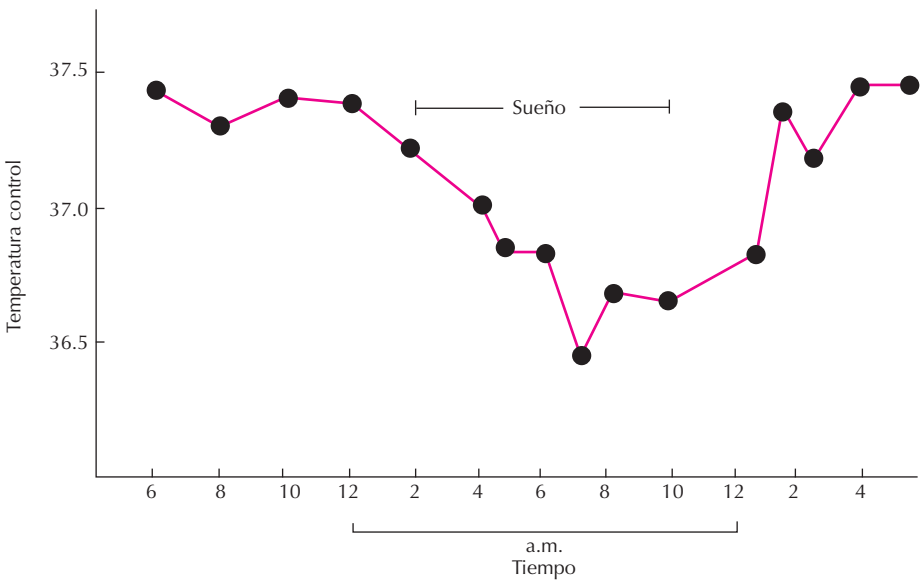


Figura 83.3. Evolución de la temperatura central en un hombre adulto sano normal, en un período de 24 horas de reposo en cama. (Tomado de Hardy Bard, Medical Physiology, V. B. Mountcastle, ed., pág. 1307, 1974, The C.V. Mosby Company.)

Tabla 83.1. Masa corporal relativa y tasa de producción de calor para cada una de las partes del organismo en reposo y durante el ejercicio

Parte corporal	Masa corporal (%)	Producción de calor (%)	
		Reposo	Ejercicio
Cerebro	2	16	1
Vísceras	34	56	8
Músculos y piel	56	18	90
Otras	8	10	1

(Tomado de: *Hardy y Bard Medical Physiology*. Mountcastle VB (ed.). Mosby, 1974; 2:1307.)

Conducción

Es el flujo de calor por gradiente (de mayor a menor áreas de concentración de calor). El fundamente físico es el de la transferencia de energía calorífica entre moléculas.

Convección

Es la transferencia de calor a las distintas partes del organismo a través de la circulación sanguínea. Este mecanismo es sin duda el más importante. Los mecanismos convectivos minimizan las diferencias de temperatura entre las distintas partes del organismo. Los cambios en el flujo cutáneo son responsables del control de la transferencia de calor entre la parte central o nuclear del organismo y la piel. La piel es un órgano complejo, cuyo flujo sanguíneo es controlado primariamente por las necesidades termorreguladoras del organismo. En la piel, además de su rica red capilar y plexos venosos de gran capacidad, existen *anastomosis arteriovenosas* en las superficies palmares de manos y pies, así como en los dedos, orejas y nariz. Estas anastomosis tienen gran importancia funcional, dado que a través de ellas se realiza una buena parte de la regulación de la temperatura. Su apertura o cierre, según las necesidades del organismo, conlleva ganancia o pérdida de calor.

El flujo sanguíneo cutáneo excede con mucho las necesidades nutricionales de la piel. Esto contrasta con el flujo sanguíneo a otros tejidos, como pueden ser el músculo esquelético, el cerebro o el miocardio. El flujo sanguíneo de la piel puede llegar a multiplicarse por 100 al pasar de un medio ambiente frío a otro caliente. Una piel caliente es un almacén de calor desde el cual la sangre puede redistribuirlo entre otras partes del organismo. El control de esta redistribución es ejercido por el sistema nervioso simpático a través del control de arteriolas y vénulas.

Precisamente, y debido a que las venas cutáneas contienen la mayor parte de este volumen sanguíneo de reserva, la constricción venosa desempeña un papel muy importante en esta función de almacén de la piel. En resumen, el flujo sanguíneo cutáneo representa un mecanismo muy efectivo para impedir o permitir la pérdida de calor por el organismo.

Mecanismo de intercambio de calor por contracorriente

La temperatura sanguínea no se mantiene constante en todos los vasos sanguíneos (véase Fig. 83.4). Así por ejemplo, en el caso de una persona que se encuentre en reposo en un medio ambiente de temperatura neutra y, por tanto, en un medio ambiente confortable, la temperatura de la sangre en las arterias braquial y radial es de aproximadamente 36.5 y 36 °C, respectivamente. Sin embargo, si a este individuo se le cambia a un medio ambiente frío, dichas temperaturas descienden a valores de 31 y 21 °C respectivamente. Es extraordinario el hecho de que estos cambios vasculares vegetativos (vasoconstricción) ocurren sin que el individuo experimente malestar alguno. Con el frío, las venas superficiales se constriñen y el retorno de sangre al corazón se realiza a través de venas profundas. Precisamente, la sangre arterial se enfría a medida que fluye por el brazo hacia los dedos, debido a que cede calor a

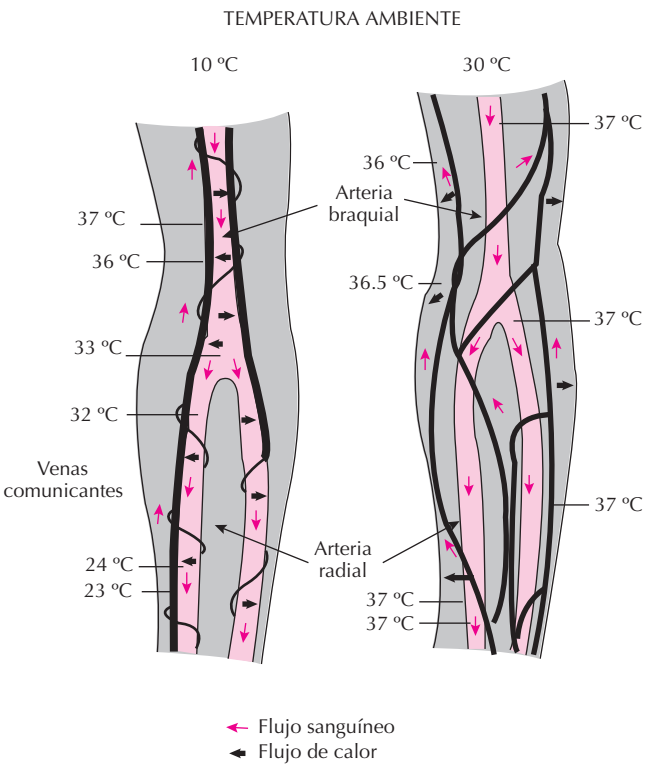


Figura 83.4. Temperatura de la sangre en arterias y venas del brazo cuando una persona es expuesta a temperaturas ambientales de frío o calor. En el texto se explica esta figura. (Modificado de Robinson S, y Wiegman DL. , Part B; Heat and Humidity. En: *Environmental Physiology*, Slonim ND (ed.). Mosby, St. Louis, 1974; 103.)

la sangre fría que fluye en dirección opuesta, hacia el corazón, por las venas profundas adyacentes. Así, la sangre arterial que sale del ventrículo a una temperatura aproximada de 37 °C se enfría hasta llegar a unos 16 °C en el recorrido que va desde el corazón hasta la mano. Paralelamente, la sangre venosa de retorno se va calentando y al llegar al nivel del hombro lo hace a una temperatura de casi 38 °C, lo que indica la eficiencia de este mecanismo de intercambio de calor por contracorriente.

En un ambiente cálido la sangre es desviada hacia el plexo venoso superficial evitando, de este modo, el mecanismo por contracorriente. Esto da lugar a que grandes cantidades de calor sean transferidas hacia el medio ambiente. Los cambios de flujo sanguíneo de la piel, referidos al brazo, se producen de forma similar en la pierna.

Intercambio de calor con el medio ambiente

La transferencia de calor entre el organismo y el medio ambiente se realiza a través de la superficie de la piel por los mecanismos de radiación, conducción, convección y evaporación (Fig. 83.5). El intercambio de calor por los tres primeros mecanismos depende del gradiente térmico que exista entre la piel y el medio ambiente. Sin embargo, la pérdida de calor por evaporación es independiente de este gradiente térmico y depende sólo del gradiente de presión de vapor de agua que exista entre la piel y el medio ambiente. Cuando la producción de calor es igual a su pérdida, existe un estado denominado de balance térmico durante el cual la temperatura central del organismo se mantiene constante.

Radiación

Es la transferencia de calor por ondas electromagnéticas infrarrojas entre la piel y los objetos que la rodean. Se puede ganar o perder calor por radiación, dependiendo de que la piel se encuentre más fría o más caliente que los objetos del entorno.

Conducción

Es la transferencia de calor molécula a molécula, en sólidos, líquidos o gases. Es un mecanismo dependiente de la conductividad de la sustancia y de las diferencias de temperatura entre los puntos de contacto. En condiciones normales éste es un mecanismo poco importante para el organismo, dado que raras veces áreas muy extensas de la piel se ponen en contacto directo con objetos del medio ambiente. Sin embargo, es interesante el hecho de que en condiciones especiales este mecanismo se puede convertir en uno de los más importantes en la pérdida de calor. Así ocurre por ejemplo con una persona que permanece inmóvil dentro de una piscina. En este caso, se pierde gran cantidad de calor por transferencia desde la piel a las moléculas de agua que se encuentran frías. Claramente, habría ganancia de calor si el agua se encontrara a una

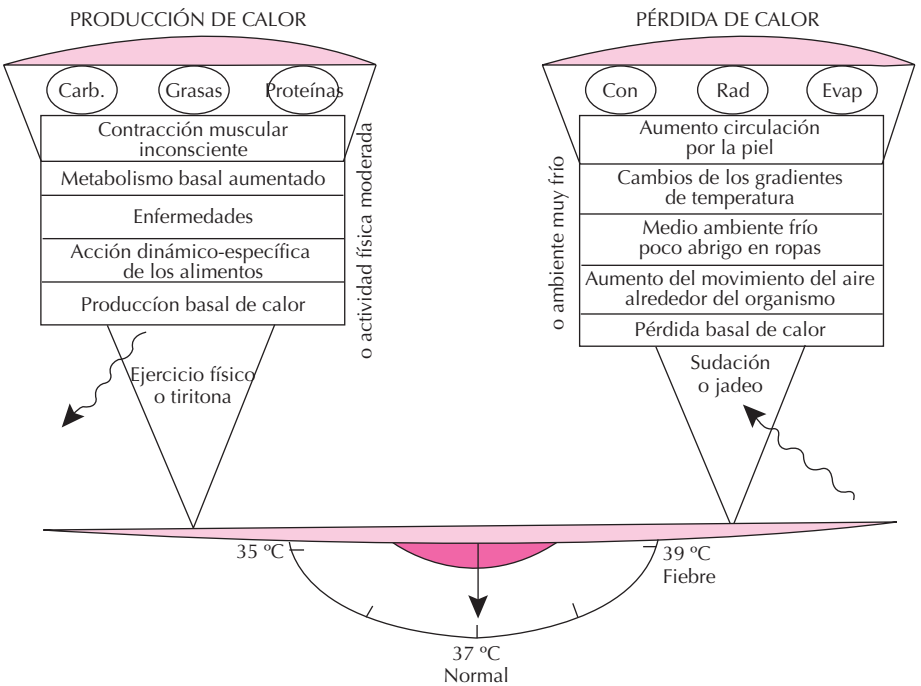


Figura 83.5. Representación esquemática que ilustra los volúmenes entre la producción y la pérdida de calor. (Tomado de Hardy JD, Bard P. Body temperature regulation. En: *Medical Physiology*, 13 ed. Mountcastle C.V. Mosby, St. Louis, 1974; 1311.)

temperatura superior a la de la piel. Por tanto, éste es un mecanismo como el anterior, mediante el cual se puede ganar o perder calor.

Convección

Es un concepto limitado a los fluidos (líquidos o gases). Cuando moléculas más calientes entran en contacto con otras más frías, las primeras transfieren calor a las segundas por conducción y éstas se alejan. Éste es un mecanismo que, al igual que los anteriores, puede hacer ganar o perder calor al organismo.

Evaporación

Este proceso se basa en el hecho de que la transformación de cualquier líquido en vapor, sin cambiar su temperatura, requiere calor. Para que se evapore 1 g de sudor de la superficie de la piel se requieren aproximadamente 0.58 kcal, las cuales se obtienen de la piel. De este modo, la evaporación del sudor es un mecanismo por medio del cual se enfría la piel y consecuentemente el organismo. Sin duda, ésta es la principal vía, en condiciones normales, de pérdida de calor. En contraste con los mecanismos de intercambio de calor antes descritos, este último sólo puede provocar pérdida de calor.

Balance térmico

El hecho de que la temperatura corporal central se mantenga relativamente constante, habla claramente de la existencia de un balance entre la ganancia y la pérdida de calor. Cuando tal equilibrio existe, no hay cambio en la temperatura media del organismo, ni tampoco en la cantidad de calor almacenado. Este concepto se representa en la Figura 83.5 en forma de balanza. El organismo produce una determinada cantidad de calor en el proceso catabólico de los principios inmediatos y pierde igualmente una determinada cantidad de calor por los mecanismos antes descritos, principalmente los de radiación, convección y evaporación. Es claro que determinados factores, tales como enfermedades, consumo de alimentos, tiritonas y el ejercicio físico aumentan la producción de calor y, de hecho, tienden a elevar el balance término, produciendo una elevación de la temperatura central del organismo. Por el contrario, una pérdida de calor se produce suprimiendo ropas, aumentando la superficie del organismo expuesta al medio ambiente, aumentando el flujo sanguíneo a través de los plexos superficiales venosos y por la sudación.

Los factores externos que determinan la pérdida de calor son la temperatura y la humedad del aire, la velocidad de las corrientes de aire y la temperatura de los objetos que están alrededor del organismo. A una temperatura ambiental de 35 °C, los mecanismos de pérdida de calor descritos prácticamente se vuelven ineficientes y toda posibilidad de pérdida de calor por el organismo se produce por la evaporación del sudor, que en este caso adquiere una importancia vital. Es interesante el hecho de que si para elevar 1 L de agua desde 0 hasta 100 °C se requieren 100 kcal, para evaporar esta misma cantidad de agua se requiere un gasto seis veces mayor. La tasa de evaporación de agua es inversamente proporcional a la humedad relativa del aire, entendiendo esta última como la proporción entre la cantidad real de humedad del aire y la cantidad mayor que podría contener dicho aire a una determinada temperatura. Es decir, cuando el aire está saturado de humedad a una determinada temperatura se dice que la humedad relativa (HR) es del 100%. En ese ambiente cesa toda evaporación. Sin embargo, si en esas condiciones de temperatura y HR aumentamos la temperatura ambiente, la humedad relativa desciende. Supongamos como ejemplo una situación en la que el aire está a una temperatura de –6 °C y su HR es del 50%. En esas condiciones, si la temperatura de este aire asciende hasta 24 °C, la HR se reduce a un 10%.

La HR además de influir, como hemos visto, sobre la cantidad y rapidez de la evaporación del agua de la piel también influye en el calor que se pierde por ésta a través del mecanismo de conducción. Así, a mayor humedad en el aire, mayor es la conductividad del calor. Otro factor importante, antes mencionado, es la velocidad del aire, aspecto que debe ser especialmente tenido en cuenta en personas que no se encuentran protegidas por ropas adecuadas. Así, por ejemplo, en una situación en la que la temperatura ambiente sea de –18 °C, si la velocidad del aire es de 16 km/h, un individuo expuesto a estas condiciones estaría soportando una temperatura real equivalente a –30 °C.

Si un individuo está en balance térmico, la ganancia es igual a la pérdida de calor:

$$M + R + C + K - E = 0$$

en donde:

M = Tasa de metabolismo (kcal/m^2/h)
R = Radiación (kcal/m^2/h)
C = Convección (kcal/m^2/h)
K = Conducción (kcal/m^2/h)
E = Evaporación (kcal/m^2/h)

Es interesante el hecho de que existen diferencias significativas en cuanto al balance térmico entre el hombre y la mujer. Así, y en general, para determinadas condiciones, la mujer tiene ciertas ventajas fisiológicas sobre el hombre en la capacidad de regular la temperatura corporal. Por ejemplo, en un rango de temperaturas ambientales de 27 a 32 °C, la mujer puede mantener un balance térmico simplemente modificando el flujo sanguíneo a la piel, mientras que en estas mismas condiciones el hombre empieza a tiritar por debajo de los 28 °C y a sudar por encima de los 31 °C. Además, en reposo y en un ambiente cálido, la mujer tiene la capacidad de disminuir su tasa de metabolismo basal; es decir, produce menos calor, con lo cual tiene lógicamente menos calor que disipar.

En un ambiente frío, entre 22 y 28 °C, la mujer pierde menos calor por conductividad. Esta capacidad en la mujer es atribuida a la capa más gruesa del tejido graso subcutáneo que posee y posiblemente también a su mayor capacidad para reducir eficientemente el flujo sanguíneo a la piel. Estos factores hacen que, en un ambiente frío, la mujer tenga la piel más fría que el hombre y por tanto también tenga temperaturas corporales menores. Esto último podría explicar por qué a una temperatura dada la mujer siente más frío que el hombre. En un ambiente cálido, entre 30 y 36 °C, la capacidad de pérdida de calor aumenta más rápidamente en la mujer que en el hombre, lo que es indicativo de su mayor control del flujo sanguíneo periférico. En contraste, sin embargo, el comienzo de la sudación (pérdida de calor por evaporación) es más tardío y progresa más lentamente en la mujer que en el hombre.

Cambios en el contenido de calor del organismo

En situaciones en que no existe balance térmico, por ejemplo cuando la temperatura corporal asciende o desciende, el organismo gana o pierde calor almacenado. Los cambios en el contenido o almacén de calor del organismo se pueden calcular con la fórmula siguiente:

$$\Delta S = 0.83 \times W\ (T1 - T2)$$

en donde:

S	=	calor almacenado del organismo
0.83	=	constante referida al calor específico de los tejidos corporales expresado en kcal/kg/°C
W	=	peso corporal en kg
$T1$ y $T2$	=	temperaturas al comienzo y final de un período de tiempo dado

Un ejemplo fácil sería el siguiente: supongamos un hombre con un peso de 70 kg, en situación de reposo, en una habitación a una temperatura ambiente de 35 °C (la misma temperatura a la que se encuentra su propia piel) y una humedad relativa del 100%. Supongamos igualmente que su tasa de metabolismo basal es de 90 kcal/h, ¿cuál sería su temperatura después de 3 horas? Utilizando la fórmula antes expuesta, podríamos calcular la cantidad de calor necesario para aumentar la temperatura de su cuerpo en 1 °C:

$$S = 0.83 \times 70\ kg \times 1\ °C = 58\ kcal$$

Por otra parte, en 3 horas el organismo de este individuo va a producir:

$$90\ kcal/h \times 3h = 270\ kcal$$

Dado que la temperatura de la piel es igual a la temperatura ambiente y la HR del aire es del 100%, no se puede perder calor por ninguno de los mecanismos ya conocidos. Por ello, en 3 horas la temperatura corporal de este individuo ascendería a más de 41 °C:

$$270\ kcal/58\ kcal = Tc\ de\ 4.65\ °C$$

Como es obvio, una elevación de la temperatura corporal a estos niveles puede producir un shock térmico y ser mortal. Aun cuando pudiera parecer que este ejemplo es muy hipotético, existen múltiples circunstancias de la vida real en las que se dan situaciones muy parecidas. Tales casos se dan por ejemplo en la minería, en los altos hornos, en la práctica del rugby o en el intento de pérdida de peso realizando ejercicios en saunas. El médico práctico conoce la incidencia de casos que cada año ocurren por estas circunstancias.

REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA

Como hemos visto, la temperatura central en un organismo adulto normal se mantiene constante alrededor de los 37 °C. El mantenimiento de esta constancia con variaciones tan pequeñas como las que ya hemos comentado a lo largo de este capítulo habla de la precisión con la que los mecanismos de pérdida y ganancia de calor controlan esta temperatura. Esta regulación se logra a través de mecanismos tanto fisiológicos automáticos como conductuales voluntarios.

En esencia, el sistema consiste en una serie de receptores para la temperatura, localizados tanto en la superficie del organismo (la piel), como en el propio sistema nervioso central (médula espinal, hipotálamo y quizá otras áreas del organismo) y en un centro integrador localizado en el hipotálamo, cuya misión es recibir e integrar la información de un punto de referencia codificado en el propio sistema nervioso central (que son los 37 °C). El resultado de esta operación genera las respuestas termorreguladoras apropiadas para ajustar o mantener constante (37 °C) la temperatura central del organismo.

La Figura 83.6 es un diagrama que muestra estos mecanismos termorreguladores. Como se puede ver en dicho esquema, la diferencia entre la información que procede de los receptores y que llega al centro integrador hipotalámico y el punto de referencia se conoce como coeficiente de variación. A mayor diferencia entre la información aferente y el punto de referencia, mayor coeficiente de variación y, por tanto, mayor respuesta eferente.

Componentes neurales

Termorreceptores

En el tejido celular subcutáneo existen receptores para el calor y el frío. Estos receptores tienen ciertas características, siendo la más destacable el hecho de que exhiben un fenómeno de adaptación muy rápido (véase el capítulo correspondiente al sistema nervioso central). También

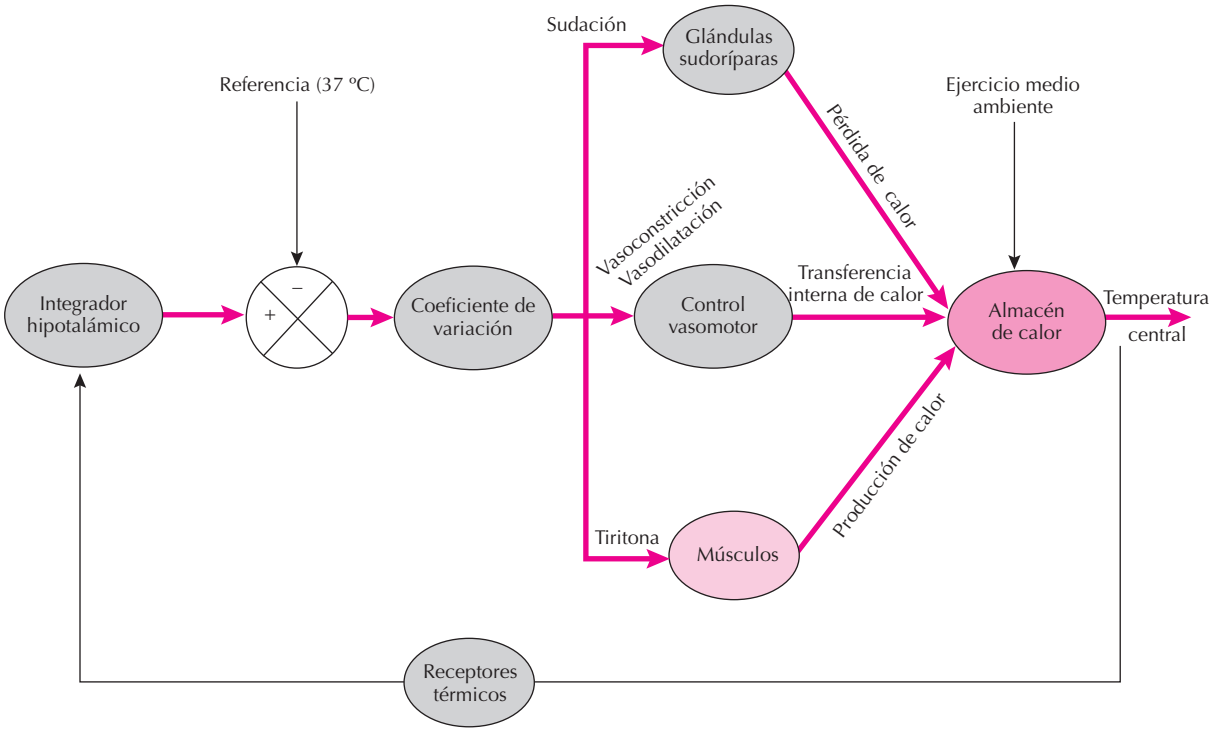


Figura 83.6. Diagrama del sistema termorregulador del hombre.

existen receptores para la temperatura en el propio sistema nervioso, y más concretamente en el área preóptica del hipotálamo anterior. En este área, numerosos estudios han mostrado que existen receptores para la temperatura. Así, calentando o enfriando esta área, por medio de sondas intracerebrales se produce una respuesta termorreguladora que es independiente de las variaciones de temperatura del medio ambiente o de otras partes del organismo.

La médula espinal también contiene receptores para la temperatura. Estos receptores, sin embargo, no parecen muy importantes a la hora de regular la temperatura global del organismo, dado que el aislamiento quirúrgico de la médula espinal sólo produce ligeros trastornos vasomotores y de sudación por debajo del nivel de la sección.

Integración central

El hipotálamo parece ser una estructura central imprescindible para el control y regulación de la temperatura del organismo. La destrucción del hipotálamo convierte a un animal homeotermo en poiquilotermo, es decir, incapaz de regular su propia temperatura y por tanto con variaciones de ésta en función de las temperaturas del medio ambiente. Tanto el hipotálamo anterior como el hipotálamo posterior parecen participar en este proceso de regulación. Durante cierto tiempo se aceptó la teoría de que mientras el hipotálamo anterior controlaba fundamentalmente los mecanismos responsables del control de la pérdida de calor, el hipotálamo posterior controlaba los mecanismos de conservación de la temperatura como defensa contra la exposición al frío. Esta teoría de doble centro o dualista se considera hoy desechada por simplista. Actualmente existen muchas teorías sobre el tipo de circuitos hipotalámicos implicados y también de sus posibles neurotransmisores. Sin embargo, la relación funcional detallada entre las distintas partes del hipotálamo y entre esta última estructura y otras estructuras del cerebro en relación con el control central de la temperatura permanecen todavía a un nivel hipotético.

Conductas asociadas al control de la temperatura

La pérdida, ganancia y conservación de calor pueden lograrse con la búsqueda de ambientes, posturas y ropas apropiadas. Esto en el hombre es evidente. Modificando, por ejemplo, la postura, el hombre puede cambiar su área corporal de radiación en un 50%. Por otra parte, el único modo de sobrevivir para el hombre en una exposición al frío extremo es llevando ropas de abrigo adecuadas.

La ingestión de agua y alimentos, aun cuando se asocian primariamente con el balance energético, también son factores que deben ser considerados como respuestas conductuales a los cambios en la temperatura ambiental. Así, la ingestión de alimentos aumenta durante la exposición prolongada al frío y habitualmente desciende con el calor.

Respuestas fisiológicas al frío

El frío es una sensación que se produce por la pérdida de calor. Por tanto, no es algo que pueda ser medido como tal. Cuando el hombre se expone a un ambiente frío, la piel pierde calor y se enfría. Ello conlleva el estímulo de los receptores cutáneos para el frío, lo que a su vez provoca vasoconstricción superficial, piloerección, «carne de gallina» y eventualmente el fenómeno de la tiritona. Debido a la vasoconstricción de las venas superficiales, la sangre retorna desde las extremidades al corazón vía venas profundas. Cuando el tiempo es muy frío la vasoconstricción es tan eficaz que el aislamiento del organismo puede aumentar hasta 6 veces. Esto es equivalente casi a ponerse un traje de verano sobre la piel desnuda. El descenso de la temperatura de la piel al enfriarse reduce a su vez la diferencia entre la temperatura de la piel y la del medio ambiente. Ello conlleva el descenso de pérdida de calor por los mecanismos de radiación y convección. Es interesante en este sentido resaltar el hecho de que el aislamiento de la cabeza no se altera con los cambios de la temperatura ambiental, debido a que el flujo sanguíneo cerebral se mantiene constante. A –4 °C la cantidad de calor que se pierde por la cabeza es aproximadamente la mitad del producido por el organismo en condiciones de reposo. Finalmente, debe tenerse en cuenta que el aislamiento máximo del organismo se relaciona directamente con la cantidad de grasa corporal.

Es interesante el hecho de que junto con la reducción de la pérdida de calor por el fenómeno de la vasoconstricción, los temblores (tiritona) producidos por el frío pueden aumentar en 3 ó 4 veces la producción de calor y consecuentemente elevar la temperatura corporal central en más de 0.5 °C. Esta tiritona es una contracción involuntaria de los músculos esqueléticos que consiste en contracciones alternantes de grupos musculares antagonistas, de modo que, como la propia experiencia personal ha podido demostrarnos alguna vez, no se producen movimientos corporales bruscos. Es tal la eficiencia de las contracciones que virtualmente toda la energía química liberada en el proceso contráctil se convierte en calor.

La temperatura a la que debe encontrarse la piel para que se inicie el proceso involuntario de la tiritona disminuye con la aclimatación al frío. Es decir, a mayor aclimatación son necesarias menores temperaturas de la piel para iniciar la tiritona.

Por otra parte, las personas obesas comienzan a tiritar a menores temperaturas de la piel que las personas delgadas y, además, también mantienen menores flujos cutáneos sanguíneos a una determinada temperatura.

Aclimatación al frío

La aclimatación al frío se asocia normalmente con un aumento de la tasa de metabolismo, no acompañada de tiritona. Experimentalmente, cuando se mantiene a un grupo de ratas a una temperatura ambiente de 5 °C durante cierto tiempo, éstas se aclimatan al frío, aumentando su tasa de metabolismo entre el 50 y el 100%; junto a ello, la tiritona parece tener su origen en el músculo, pero no por contracción muscular, ya que este aumento de producción de calor ocurre incluso cuando los músculos se paralizan con curare. Hoy es bastante cuestionable contestar correctamente a la pregunta de si el hombre puede o no aclimatarse al frío, debido principalmente al hecho de que el hombre no expone su cuerpo al frío el tiempo suficiente para que se produzcan los posibles ajustes fisiológicos. Incluso los esquimales mantienen una temperatura de la piel similar a la del hombre occidental, debido a que protegen sus cuerpos con pieles adecuadas.

Respuestas fisiológicas al calor

La exposición del organismo al calor calienta la piel y ello conlleva un aumento del flujo sanguíneo cutáneo. En estas circunstancias, y como ya hemos visto, el retorno venoso desde las extremidades al corazón se realiza a través de las venas superficiales, y esto es lo que permite que se produzca pérdida de calor por los mecanismos de radiación y convección, siempre, naturalmente, que la piel esté más caliente que el medio ambiente. Si el gradiente térmico es suficientemente grande se inicia la sudación, lo que conlleva el enfriamiento de la piel por la evaporación del agua. Si la temperatura del medio ambiente puede llegar a ser suficientemente alta y supera a la que alcanza la de la piel, el organismo gana calor por radiación y convección y es entonces cuando la evaporación del sudor se convierte en la única vía de pérdida de calor.

Aclimatación al calor

Cuando una persona que no esté acostumbrada al calor ni entrenada físicamente hace por primera vez un ejercicio físico intenso en un ambiente caluroso, al poco tiempo experimenta elevaciones marcadas de la temperatura central y superficial, y su frecuencia cardíaca alcanza valores máximos. Esto se acompaña de mareos, náuseas y puede incluso llevar al colapso. Sin embargo, si a esta misma persona se la somete a las mismas condiciones todos los días, pero durante mucho menos tiempo, y durante una duración de unos 8-10 días, desciende el umbral de la temperatura de la piel al que se inicia la sudación, con lo cual este individuo no sólo inicia la sudación y la vasodilatación cutánea a menores temperaturas centrales y superficiales de su organismo, sino que además suda más intensamente y por tanto pierde calor con más rapidez. Transcurridos estos 10 días de aclimatación, las elevaciones de la temperatura central del organismo son muy similares a las que se alcanzarían realizando el mismo tipo de ejercicio en un ambiente relativamente frío. Esta llamativa mejora de las respuestas del organismo se conoce como aclimatación al calor.

Ejercicio físico

Durante el ejercicio físico la temperatura central del organismo va subiendo hasta alcanzar un nuevo nivel que es proporcional al metabolismo e independiente en un amplio rango térmico de la temperatura ambiental. La elevación de la temperatura central debe considerarse una elevación pasiva, debida al exceso de calor producido por la contracción muscular y no debida a un cambio del punto de referencia. Cuando el ejercicio progresa, la temperatura central alcanza un nuevo punto estable en un nivel más elevado (p. ej., 39 °C), debido a que se ha llegado a un equilibrio entre el exceso de calor producido y su pérdida.

La vía más importante de pérdida de calor por el organismo durante el ejercicio físico es la evaporación del sudor de la superficie de la piel. Las situaciones que limitan este proceso, tales como la humedad relativa del aire, reducen la tolerancia térmica del individuo y aumentan la susceptibilidad al shock térmico.

Es interesante saber que hay personas que nacen sin glándulas sudoríparas y que, sin embargo, no les impide realizar deportes atléticos de cierta intensidad. Esto se logra humedeciendo la piel de estos individuos con agua durante la realización del ejercicio. Este hecho pone de relieve que no hay diferencias en cuanto al agua que se evapora de la piel, sea ésta procedente de las glándulas sudoríparas o de una fuente externa, y que es el proceso de evaporación de agua y no el proceso de sudación propiamente, lo que enfría el cuerpo. Es también importante saber que personas que sudan profusamente no necesariamente son más capaces de regular su temperatura central de un modo más eficaz, ya que el sudor que gotea desde la superficie de la piel no sólo no logra la disipación de calor, sino que es además un grave desperdicio de las limitadas reservas de líquidos de un organismo que está realizando un ejercicio físico intenso.

Finalmente, durante el ejercicio físico en un ambiente caluroso, es importante saber que el equilibrio térmico se puede alcanzar siempre que la cantidad de calor producido metabólicamente y el calor ganado del medio ambiente no excedan la capacidad de pérdida de calor del organismo, lo que lógicamente incluye conocer la humedad relativa del aire. En condiciones de HR del aire muy altas, el balance térmico puede no alcanzarse y la temperatura central continuar elevándose hasta producir un shock térmico.

TRASTORNOS DE LA TERMORREGULACIÓN

Fiebre e hipertermia

Son dos conceptos diferentes y que por tanto deben distinguirse claramente. La fiebre es un aumento de la temperatura central producido por la elevación del punto de referencia (véase más adelante). La hipertermia, por otro lado, es el aumento de la temperatura central sin que cambie el punto de referencia. El ejercicio físico, que acabamos de estudiar, es un buen ejemplo de esto último.

Fiebre

La fiebre se atribuye a un cambio en el punto de referencia para la temperatura en el hipotálamo. Este punto de referencia, que se mantiene constante en un individuo normal, durante el ataque febril se eleva, digamos de 37 a 39 °C (Fig. 83.7). Cuando se alcanza este nuevo punto de referencia, el sistema empieza a funcionar como antes, es decir, se crea un nuevo balance entre la producción y la pérdida de calor por el organismo, pero esta vez alrededor de ese nuevo punto de referencia. El mecanismo utilizado por el organismo para elevar la temperatura corporal en caso de fiebre depende mucho de la temperatura ambiental. Así, en un medio ambiente neutro (ni frío ni calor), se produce una intensa vasoconstricción y además aumenta la tasa de metabolismo basal. En un medio ambiente caluroso el aumento de la temperatura puede ocurrir simplemente dejando de sudar.

Hoy se piensa que la fiebre está mediada por pirógenos endógenos y no por pirógenos exógenos. Estos pirógenos endógenos son polipéptidos que reciben el nombre genérico de «citoquinas» y están producidos por varios tipos de células en el organismo. En lo que se refiere a las citoquinas que participan en el proceso febril parecen ser primariamente las producidas por los fagocitos mononucleares activados por pirógenos exógenos. Entre estas citoquinas se encuentran las interleuquinas (1αβ; 6, 8 y 11) los

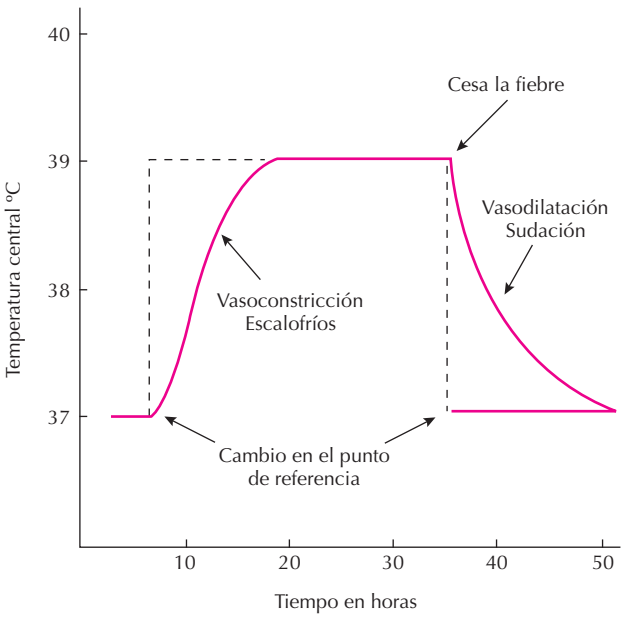


Figura 83.7. Diagrama esquemático mostrando el cambio del punto de referencia durante el proceso febril y los cambios de la temperatura central a él asociados.

interferones (α2 y γ) y también otras como la proteína-1 inflamatoria de macrófago, el factor neurotrófico ciliar y otros.

¿Cómo pueden las citoquinas circulantes acceder a neuronas específicas en el sistema nervioso central responsables de desencadenar los mecanismos de la fiebre cuando parece que éstas no cruzan la barrera hematoencefálica? Tres posibilidades han sido sugeridas. La primera es que pudieran cruzar la barrera hematoencefálica utilizando mecanismos de transporte activo. La segunda, que entren en el cerebro a través de los órganos circunventriculares, en donde la barrera es más permisiva. Y la tercera, que las citoquinas activen receptores del sistema nervioso periférico y sea éste el que transmita la información al cerebro.

Recientemente esta última hipótesis nerviosa ha cobrado bastante aceptación. Esta hipótesis sugiere que la fiebre pudiera iniciarse tras la liberación de citoquinas producidas por los macrófagos hepáticos y que éstos activen los aferentes vagales subdiafragmáticos. A través del nervio vago la información específica alcanza el cerebro. La Figura 83.8 esquematiza el proceso, en donde tras la activación vagal de las neuronas del núcleo del tracto solitario éstas activan neuronas localizadas en los núcleos noradrenérgicos A1/A2. Fibras nerviosas noradrenérgicas procedentes de estas últimas neuronas (fascículo noradrenérgico ventral) activarían neuronas tanto en el área preóptica-hipotálamo anterior como en estructuras circunventriculares (órgano vasculoso de la lámina terminal) las que a su vez inducirían la producción de prostaglandinas (PGE_2) que serían las responsables directas de desencadenar los mecanismos responsables de la elevación de la temperatura.

Calambres por calor

En esta situación, la temperatura corporal no se encuentra necesariamente elevada. El trastorno principal consiste en un intenso dolor y quizá en contracciones espasmódicas musculares, especialmente de aquellos músculos que se han utilizado en el ejercicio o el trabajo intenso. Si los calambres son intensos, el tratamiento consiste en la administración intravenosa de solución salina y descanso durante 24-48 horas. Los calambres por calor pueden prevenirse bebiendo una solución de cloruro sódico durante la exposición al calor. Son más frecuentes en personas no aclimatadas y en aquellas otras que durante el trabajo físico intenso o el ejercicio reemplazan sólo con agua las pérdidas por sudor.

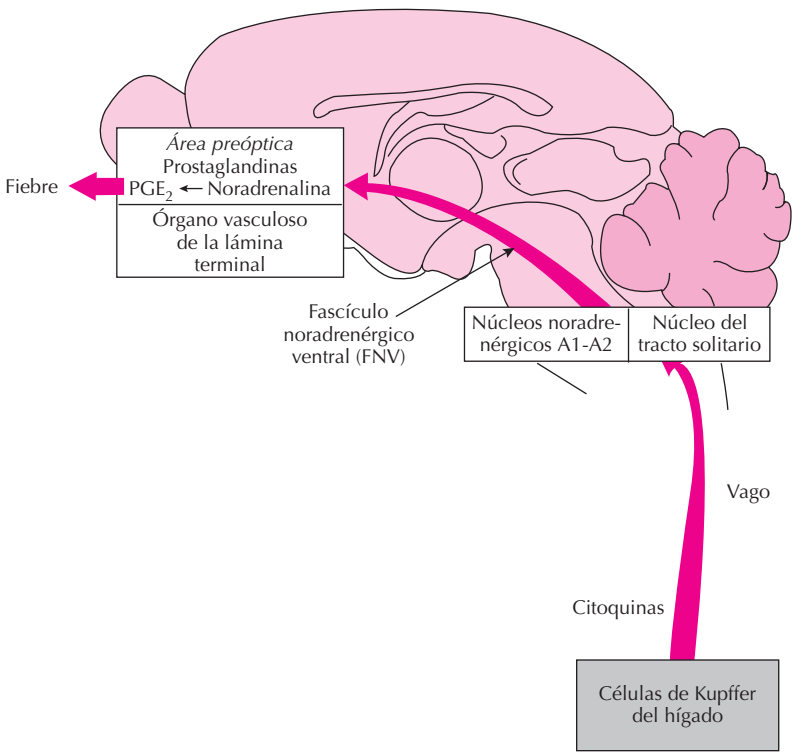


Figura 83.8. Esquema de corte sagital del cerebro de rata y de las vías neurales que supuestamente activan el proceso de la fiebre. Los pirógenos externos activarían los macrófagos hepáticos y de ahí el proceso secuencial descrito en el texto.

Agotamiento por calor, síncope por calor y golpe de calor o shock térmico

Son una sucesión sintomatológica en el proceso de esta verdadera enfermedad producida por el calor. Por ello, es un error definir el agotamiento por calor y diferenciarlo rígidamente del concepto de golpe de calor, ya que un error en el diagnóstico puede llevar a consecuencias fatales para el enfermo.

Los signos y síntomas del agotamiento por calor incluyen habitualmente cefaleas, náuseas, vómitos, zumbidos, escalofríos y diarreas. En casos graves, las concentraciones séricas de creatina fosfoquinasa, transaminasa glutamicopirúvica y deshidrogenasa láctica pueden elevarse y el paciente puede estar inconsciente con una temperatura rectal superior a los 40 °C.

El síncope por calor es una pérdida transitoria de la conciencia. El excesivo calor, en personas no aclimatadas y que realizan un ejercicio extenuante y desacostumbrado, puede producir la desviación de grandes volúmenes de sangre a los vasos cutáneos dilatados. Ello produce una disminución del retorno venoso y del volumen-minuto, lo que hace descender la presión arterial. Esto último provoca isquemia cerebral y pérdida de conocimiento.

El golpe de calor o shock térmico es una urgencia médica caracterizada por una temperatura rectal de 41 a 43 °C. No se asocia necesariamente con una cesación de la sudación. La frecuencia cardíaca es muy superior a la normal y el paciente está generalmente inconsciente, con reflejos muy disminuidos o casi abolidos. El paciente puede presentar *delirium* o tener convulsiones. En estas circunstancias, se debe descender de modo urgente la temperatura central, para evitar una lesión cerebral irreparable.

Otros procesos: hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno y síndrome hipertérmico asociado a la serotonina

La hipertermia maligna es un síndrome muy raro, producido como consecuencia de una anestesia general del paciente. Este síndrome se produce generalmente con anestésicos como el halotano. Afecta aproximadamente a uno de cada quince mil niños y cuarenta mil adultos. Su diagnóstico, generalmente en el quirófano, se realiza por la aparición de una tríada sintomática: rigidez muscular esquelética, acidosis metabólica y una temperatura corporal elevada. Tiene como base una miopatía genética. La rigidez muscular se piensa que es el resultado de un aumento del ion calcio liberado desde el retículo sarcoplásmico. Si no hay una interrupción inmediata del anestésico y se instaura un tratamiento adecuado, la muerte acontece rápidamente.

El síndrome neuroléptico maligno presenta un cuadro clínico muy similar al anterior pero causado por la inyección de neurolépticos. Se piensa que está producido por el bloqueo agudo de receptores dopaminérgicos en el sistema nervioso central, particularmente los del sistema nigroestriatal e hipotalámico. En cualquier caso, en este síndrome, como en el anteriormente descrito, se presupone la existencia de un defecto genético en el metabolismo del músculo esquelético que se activa por mecanismos dopaminérgicos centrales.

Síndrome hipertérmico asociado a la serotonina. Recientemente ha sido descrito un nuevo síndrome hipertérmico producido por la ingestión de drogas de diseño como la metilendioximetanfetamina (MDMA) o «éxtasis» en personas jóvenes. Aun cuando los efectos del MDMA en el sistema nervioso central parecen mediados por la liberación tanto de serotonina como de dopamina, los efectos que inducen la hipertermia y una marcada hiperactividad motora parecen ser provocados selectivamente por la serotonina. Efectivamente, estos efectos son selectivamente inhibidos por la administración de fármacos que bloquean la liberación de serotonina o los receptores serotoninérgicos postsinápticos centrales.

BIBLIOGRAFÍA

Blatteis CM, Semic F. Fever: How may circulating pyrogens signal the Brain. *NIPS* 1997; 12:1-9.

Folk GE Jr. *Textbook of Enviromental Physiology*. 2ª ed. Philadelphia, Lea y Fibiger.

Gisolfi CV, Mora F. *The hot brain*. Massachusetts, MIT Press. Cambridge, 2000.

Hales JRS, Richards DAB. Heat stress, physical exertion and enviroment. *Excerpta Medica* Amsterdam, 1987.

Hardy JD, Bard P. Body temperature regulation. En: Mountcastle VB (ed.). *Medical Physiology* vol. 2, 13ª ed. 1974; 56:1305-1358.

Hubbard RW, Armstrong LE. The heat illnesses: biomedical, ultraestructural and fluid-electrolyte considerations. En: Pandolf KB, Sawka MN, González RR (eds.). *Human Performance Physiology and Environmental Medicine at Terrestrial Extremes*. Indianapolis, Benchmark Press. Inc., 1988; 305-359.

Jansen D. *The Principles of Physiology* 2ª ed. Appleton-Century-Crafts, 1980.

Keck PE, Caroff SN, Mcelroy SL. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. End of a controversy? *J Neurosych Clin Neurosci* 1995; 7:135-144.

Roberts MF, Wenger CB, Stolwijk JAJ *et al*. Skin blood flow and sweating changes following exercise training. *J Appl Physiol* 1997; 43:133-137.

Stitt JT. Fever *vs* hyperthermia. *Fed Proc* 1979; 38:39-43.

White SR, Obradovic T, Imel KM, Wheaton MJ. The effects of methylenedioxymethamphetamine (NMDA,''Ectasy'') on monoaminergic neurotransmission in the central nervous system. *Progress in Neurobiology* 1996; 49:455-479.

Capítulo 84

Fisiología del ejercicio

Julio César Legido Arce y Francisco Javier Calderón Montero

- Introducción
- Respuesta o ajuste cardiovascular
- Respuesta o ajuste respiratorio
- Respuesta o ajuste metabólico
- Control de la homeostasis durante el ejercicio: visión integrada
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Para comprender la fisiología del ejercicio es necesario señalar dos cuestiones previas: 1) diferencias entre respuesta y adaptación, y 2) naturaleza del ejercicio.

Cuando se intenta explicar el efecto que provoca el ejercicio físico sobre el organismo es necesario distinguir entre dos fenómenos:

1. La respuesta o ajuste, que consiste en el conjunto de cambios funcionales transitorios que determinan un cambio de la homeostasis. En el sentido que Cannon definió el término homeostasis, la respuesta implicaría un nuevo estado de equilibrio determinado por el incremento de las necesidades metabólicas.
2. La adaptación, consecuencia de la repetición sistemática y sistematizada del ejercicio físico (entrenamiento), se produce cuando las variaciones permanecen en el tiempo, como consecuencia de una modificación de la estructura, de la función o de ambas, o de una modificación de un órgano concreto o del organismo en su conjunto. La consecuencia de la adaptación es que facilita una mejor respuesta frente a un mismo estímulo.

Cuando el ejercicio físico "actúa" sobre el organismo, ejerce una influencia general sobre el mismo. Naturalmente, dicha influencia depende del tipo de ejercicio. Clásicamente y de forma simplificada, se distinguen dos categorías:

1. Aeróbico o dinámico. La contracción muscular es rítmica, pero con un desarrollo de fuerza pequeño, y se utilizan amplios grupos musculares. Precisa un gran aumento en el aporte de oxígeno, y ocasiona un incremento muy significativo del gasto cardíaco (Q), la ventilación pulmonar (V_E) y la actividad metabólica. Debido a que conduce a un importante incremento en la capacidad funcional, se le denomina también ejercicio de resistencia o cardiovascular. Este tipo de esfuerzo utiliza prioritariamente la vía del metabolismo aeróbico para la obtención de energía y se puede efectuar en estado de equilibrio (a VO_2 estable) durante períodos prolongados.
2. Isométrico o estático. La contracción muscular es sostenida contra resistencia fija o variable, con un gran aumento de la fuerza muscular sin cambio en la longitud del músculo ni en el movimiento de la articulación englobada en el esfuerzo.

Sin embargo, esta distinción entre los tipos de esfuerzo no es real, ya que la mayoría de las actividades físicas de la vida cotidiana y los deportes engloban en su realización esfuerzos tanto dinámicos como estáticos, con predominio de uno u otro. Ello ha conducido a que una de las últimas clasificaciones de los deportes se efectúe en relación a la intensidad (alta, moderada o baja) y al tipo de esfuerzo (estático o dinámico). Dadas las limitaciones de espacio, en este capítulo nos referiremos únicamente a las modificaciones del organismo durante el ejercicio físico dinámico.

Durante un ejercicio dinámico se produce un incremento proporcional del consumo de oxígeno total (VO_2) y del dióxido de carbono (VCO_2) producido por el organismo en general y el tejido muscular en particular, en relación con las necesidades metabólicas (Fig. 84.1). El incremento proporcional de las dos variables analizadas

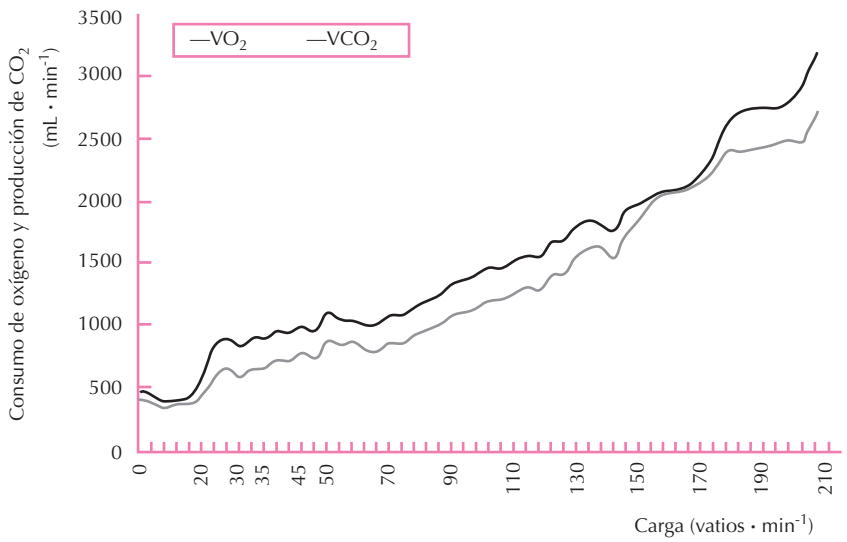


Figura 84.1. Respuesta del consumo de oxígeno (VO_2) y eliminación del dióxido de carbono por la respiración (VCO_2) en relación a la intensidad del ejercicio. Laboratorio de Fisiología del esfuerzo (INEF, Madrid), con permiso.

mediante ergoespirometría es indicativo de la mayor actividad metabólica del organismo. La respuesta coordinada se consigue a consecuencia de la modificación de la ventilación alveolar (V_A), el gasto cardíaco (Q) y la extracción de oxígeno por la hemoglobina (H_b).

RESPUESTA O AJUSTE CARDIOVASCULAR

Durante un ejercicio de las características señaladas, el objetivo del sistema cardiovascular es aumentar el flujo de sangre hacia los músculos en actividad, y ello se consigue incrementando la presión sanguínea de perfusión que, inevitablemente, depende de la presión arterial media (PAM). El incremento de la PAM se produce por un aumento de la frecuencia cardíaca (FC) y del volumen sistólico (VS), y por una variación de la resistencia periférica total (RPT). El efecto integrador mencionado se pone de manifiesto antes de iniciar la actividad, mediante la llamada "anticipación de la respuesta al ejercicio", consistente en modificaciones del tono muscular y la postura junto con una liberación del tono vagal y una descarga simpática: aumento ligero de FC y de la contractilidad miocárdica. Iniciado el esfuerzo, la necesidad inmediata del organismo es recibir un mayor flujo sanguíneo en los músculos activos, lo que se conseguirá a través de un aumento y redistribución del Q, mediante la vasodilatación de los territorios activos (tejido muscular esquelético y cardíaco) y vasoconstricción de los no activos (aparato digestivo, hígado y riñón)

Incremento del gasto cardíaco (Q): volumen sistólico y frecuencia cardíaca

La respuesta cardíaca al esfuerzo es compleja y comprende la interacción de la frecuencia cardíaca, la precarga, la poscarga y la contractilidad. Es tan extensa la bibliografía al respecto que se remite al lector interesado a los trabajos de revisión. La contribución relativa de cada uno de estos parámetros depende de: procedimiento de medición de la función ventricular en el corazón intacto, posición corporal, características del ejercicio (intensidad, duración y tipo de esfuerzo), sujetos experimentales (animales o seres humanos) y grado de entrenamiento.

Volumen sistólico

A pesar de las consideraciones señaladas, el **incremento del VS** se produce por un doble mecanismo:

1) Mecanismo de Frank-Starling. Los parámetros determinantes del volumen diastólico final (VDF) en el corazón *in situ* son: el retorno venoso, el volumen total de sangre, y la distribución del volumen sanguíneo entre las zonas intra y extratorácicas, que a su vez se encuentra condicionada por la posición corporal, la presión intratorácica, la presión intrapericárdica, el tono venoso y la contracción de la aurícula derecha. Aunque se encuentra muy extendida la idea sobre el papel fundamental que desempeña el mecanismo de Frank-Starling en el ajuste cardiovascular durante el ejercicio físico, experimentalmente es muy complejo asegurar de forma absoluta la intervención del mismo, por las siguientes consideraciones:

1.ª) las variaciones de las dimensiones ventriculares al final de la diástole son muy pequeñas
2.ª) en el corazón intacto, tanto en experimentación animal como en seres humanos, aunque el diámetro diastólico final principalmente depende de la precarga, también puede modificarse por las variaciones de la frecuencia cardíaca *per se* y de la actividad simpática. Teniendo presente que en esfuerzo normalmente se produce un incremento de la frecuencia cardíaca y de la actividad simpática, se podría enmascarar la reducción del diámetro diastólico final consecutiva al aumento de la precarga

2) Variaciones en la contractilidad. Los factores inotrópicos positivos que modifican las propiedades del músculo cardíaco (longitud-fuerza y velocidad-fuerza) y que intervienen en la mejora del rendimiento ventricular en el corazón intacto son: la actividad simpática, la concentración de catecolaminas y la capacidad intrínseca de los miocitos ventriculares.

La dificultad de aislar la capacidad contráctil del miocardio *per se*, incluso en condiciones basales, ha determinado una falta de conocimiento exacto sobre la contribución de la contractilidad al incremento del volumen sistólico durante el ejercicio físico. Sin embargo, a pesar de ello, el desplazamiento de la relación fuerza/velocidad inducida por la actividad simpaticoadrenal e independiente de la taquicardia del ejercicio permite pensar en la mejora de la actividad contráctil durante el esfuerzo.

Frecuencia cardíaca

El incremento de la frecuencia cardíaca depende de la coordinación del sistema neurovegetativo sobre la actividad intrínseca de las células marcapaso, y constituye un parámetro fundamental para el aumento proporcional del Q durante el ejercicio dinámico. La importancia de la FC como mecanismo de ajuste puede ponerse de manifiesto cuando se mantiene la frecuencia cardíaca artificialmente constante, observándose que el Q se reduce respecto a la situación fisiológica. La causa fundamental del incremento de la FC es la estimulación simpaticoadrenal al tiempo que se produce una inhibición del parasimpático, dependiendo de la intensidad del ejercicio:

– durante esfuerzos físicos moderados, el incremento de la FC puede deberse principalmente a la inhibición del sistema parasimpático y, en menor

medida, a la estimulación simpática. La posición corporal normalmente no afecta al curso de la relación lineal entre la FC y la intensidad en esfuerzos submáximos, si bien existe una gran variabilidad individual. La pendiente de la recta viene determinada por la aptitud cardiovascular y se relaciona obviamente con el volumen de sistólico y el diámetro diastólico final

– en esfuerzos máximos, la estimulación simpaticoadrenal progresiva adquiere una mayor relevancia, lo que de alguna manera puede provocar una modificación del patrón de llenado ventricular, de la contractilidad o ambos

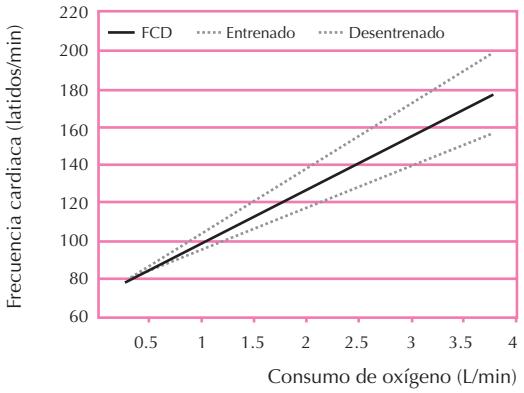
Interacción entre la frecuencia cardíaca y la función ventricular

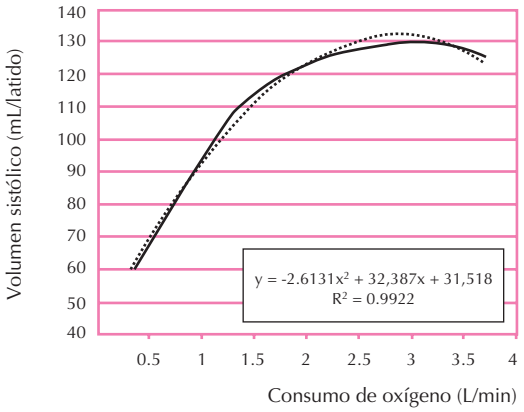
El análisis aislado visto anteriormente nos conduce a la idea de un mecanismo integrado por la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la precarga, mediante el cual el corazón ajusta el flujo de sangre en la unidad de tiempo en función de las necesidades tisulares. Sin embargo, el incremento de la frecuencia cardíaca condiciona la duración del ciclo cardíaco y, por tanto, la función ventricular. Se produce, entonces, un fenómeno de interacción entre la frecuencia cardíaca y la función ventricular. La reducción de la duración del ciclo cardíaco durante el ejercicio oscila entre el 26% y el 55%, debido a consideraciones metodológicas relativas al procedimiento de medida, intensidad y especie animal estudiada.

Aunque la cuantificación es difícil y existe cierta discrepancia, de forma general se puede decir que la disminución de la duración del ciclo se debe principalmente a una reducción del tiempo de llenado en un 75% y en menor medida de la sístole, aproximadamente un 25%, para una intensidad moderada. El compromiso del llenado ventricular afecta a la diastasis, de manera que al llenado rápido le sigue la contracción auricular. En estas circunstancias las aurículas juegan un papel fundamental en el llenado. En efecto, aunque aparentemente no signifique un gran volumen, durante esfuerzos máximos, cuando la elevada frecuencia cardíaca limita considerablemente el llenado, la acción auricular es determinante para aumentar o mantener un elevado gasto cardíaco. La mayor acción auricular constituiría un mecanismo fisiológico de adaptación que mejoraría el llenado ventricular, esto es, una mejor función diastólica. Datos ecocardiográficos de las dimensiones de las aurículas en atletas de resistencia señalan indirectamente la adaptación de estas cavidades.

En resumen (Fig. 84.2), el efecto integrador del la FC y el VS determina un incremento proporcional del Q durante un ejercicio dinámico, de la siguiente manera:

– fase inicial del ejercicio: el VS aumenta fundamentalmente a expensas del incremento de la precarga, alcanzando incrementos del 30-50% sobre el valor basal en los primeros minutos del esfuerzo





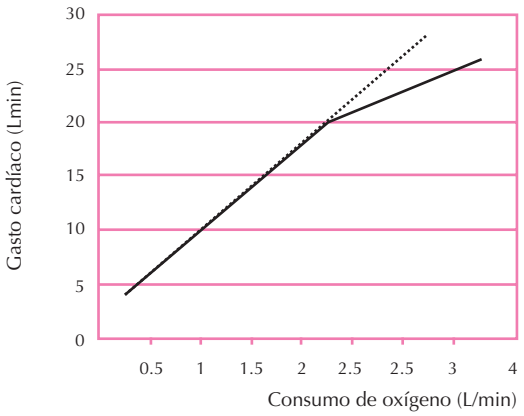


Figura 84.2. Respuesta de tres parámetros de la función cardíaca (frecuencia cardíaca, volumen sistólico y gasto cardíaco), en relación a la intensidad del ejercicio, expresada en consumo de oxígeno.

– a medida que aumenta la intensidad, los valores se estabilizan alcanzando una meseta aproximadamente al 50% del VO_2. El incremento progresivo en menor grado del VS a esfuerzos submáximos es consecuencia del aumento en la función contráctil, que se traduce en un menor volumen sistólico final (VSF)

– a máxima intensidad, el incremento del Q se produce prácticamente a expensas únicamente del aumento de la FC. Sin embargo, esta taquicardia tiene un efecto negativo sobre el llenado ventricular, como se comprueba por el descenso significativo del volumen diastólico final (VDF) que se compensa con la reducción en el VSF, por incremento en la contractilidad (efecto neurohumoral de estimulación simpaticoadrenérgica). Las modificaciones en VDF y VSF a lo largo del ejercicio conducen a un aumento progresivo de la fracción de eyección, considerándose normal un aumento mínimo del 5%

Redistribución del gasto cardíaco: presión arterial, circulación local y retorno venoso

El flujo de sangre a través de los músculos en actividad puede aumentar hasta 20 veces el valor de reposo, pasando de ser del 15-20% del Q total en reposo al 80-85% en el ejercicio intenso. En reposo, sólo el 10% de los capilares musculares están permeables, abriéndose prácticamente todos durante el ejercicio intenso, para aumentar el flujo y la superficie de intercambio entre la sangre y las fibras musculares. El flujo aumenta en la relajación y disminuye en la contracción, ejerciendo una acción de bombeo en los músculos en actividad y contribuyendo al aumento del retorno venoso al corazón (precarga) y, como consecuencia, al aumento del VS.

Los factores que regulan el flujo periférico durante el ejercicio son: locales, nerviosos y humorales.

Factores locales. Durante el ejercicio, los factores locales actúan directamente sobre las arteriolas produciendo una disminución de la resistencia intrínseca, lo que ocasiona un aumento inmediato de flujo sanguíneo a los músculos en actividad, hasta quince veces el valor de reposo. Se produce un mayor aporte de O_2 y de sustancias metabólicas al músculo en movimiento.

La relajación de la musculatura lisa vascular puede verse mediada por cambios en la concentración de moléculas o productos derivados del metabolismo. Entre los factores estudiados están: el descenso de la presión parcial de oxígeno (hipoxia), el descenso de glucosa, el aumento de potasio, el aumento de lactato, la hiperosmolaridad, y variaciones en la relación ATP/ADP, prostaglandinas y angiotensina. La hipoxia es el factor local más importante que actúa a través de la liberación de factores vasodilatadores. Además, moléculas liberadas por el propio endotelio vascular intervienen en el control del flujo sanguíneo: óxido nítrico, prostaciclina y endotelina.

Factores nerviosos y humorales. La vasodilatación arteriovenosa local al inicio del ejercicio ocasionaría una caída drástica de la presión arterial si no existieran otros mecanismos compensatorios. Se producen diversas modificaciones a otros niveles moduladas por el sistema simpaticoadrenal con el fin de mantener una presión de perfusión suficiente sobre la musculatura activa y los órganos vitales.

La estimulación de fibras adrenérgicas distribuidas en las fibras musculares lisas de los vasos de todo el organismo puede disminuir el flujo a un 75% del basal. La estimulación de las fibras colinérgicas vasodilatadoras aumenta el flujo en los músculos en actividad hasta un 300%. Es importante su contribución al inicio del ejercicio, pero al progresar el esfuerzo predominan los factores locales. El aumento de la concentración de noradrenalina (NA) en sangre durante el ejercicio traduce la hiperactividad simpática sobre el músculo esquelético, aumentando a partir de cargas de intensidad moderada (70% del VO_2).

La hiperactividad simpática y humoral a través de los α y β-receptores conduce a vasoconstricción de las zonas no activas: área esplácnica, área renal y musculatura no activa. Se produce una redistribución del flujo aumentado por el ejercicio, desde estas zonas no activas hacia la musculatura que participa en el ejercicio. En los músculos activos la vasoconstricción mediada por el sistema neurohumoral es superada por el efecto vasodilatador de los factores locales.

A nivel de la circulación cutánea se produce una vasodilatación con el fin de eliminar el calor producido durante el trabajo muscular. Cuando el gasto cardíaco es submáximo, en trabajos moderados y ligeros en los que la temperatura corporal aumenta, los centros termorreguladores efectúan una vasodilatación simpática del sistema venoso cutáneo al tiempo que aumentan los impulsos vasoconstrictores a nivel visceral desde los riñones, el intestino y el hígado hacia la piel, con mayor eliminación de calor, sin modificar el flujo sanguíneo hacia los músculos en actividad. En trabajos con gasto cardíaco cercano al máximo hay una reducción del flujo cutáneo.

RESPUESTA O AJUSTE RESPIRATORIO

Ventilación: mecánica respiratoria

La mayor demanda de energía durante el ejercicio determina un incremento de la ventilación (V_E). La respuesta respiratoria en un amplio rango de intensidad es proporcional: a mayores necesidades de aporte de oxígeno y eliminación de carbónico, mayor incremento de la ventilación. Sin embargo, a partir de cierta intensidad se produce una pérdida de la relación lineal. El mecanismo fisiológico que explica esta pérdida de la linealidad es complejo al ser multifactorial. No obstante, de forma muy simple, es corriente atribuirlo a un "intento" del pulmón de compensar la situación de acidosis metabólica con una alcalosis respiratoria, si bien los mecanismos de regulación de la respiración son muy complejos.

Cualquiera de los dos parámetros ventilatorios, V_E o V_A, aumentan durante el ejercicio de forma proporcional a la intensidad del mismo. Sin embargo, a cierta intensidad se produce una estabilización del volumen corriente (V_T) y un incremento desproporcionado de la frecuencia respiratoria (F_R) (Fig. 84.3). En razón a ello, durante un esfuerzo de intensidad creciente, la relación V_D/V_T desciende

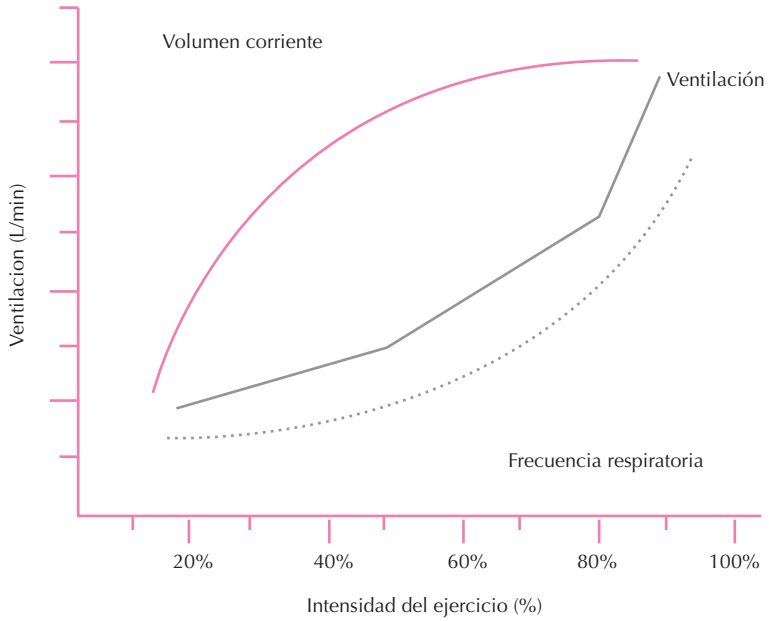


Figura 84.3. Respuesta de la ventilación y los dos parámetros que la determinan, volumen corriente y frecuencia respiratoria, en relación a la intensidad del ejercicio.

aproximadamente en un 10%, ya que se incrementa más el V_T que el V_D. Cuando se alcanza la mitad de la FVC, se reduce más la relación, a pesar de un incremento del V_D fisiológico. Este hecho parece sorprendente, ya que durante el ejercicio físico se incrementa la ventilación y la perfusión de los vértices, por lo que debería descender el V_D fisiológico. Esto se debe a que la V_A no solo depende de la diferencia entre el V_T y el V_D, sino también de la frecuencia respiratoria (F_R).

La F_R también aumenta de forma lineal desde el inicio del ejercicio. Sin embargo, la pendiente de la recta es menor que la correspondiente a la del V_T. Cuando se alcanza aproximadamente la mitad de la FVC, los incrementos ulteriores de la ventilación tienen lugar a expensas de la F_R, pues el V_T se mantiene.

Mecánica respiratoria. El incremento de la ventilación durante el ejercicio exige una mayor actividad del sistema tórax-pulmón, y por tanto un mayor trabajo respiratorio. Este incremento del trabajo respiratorio requiere un mayor flujo sanguíneo a los músculos de la respiración, pudiendo constituir un factor limitante de la realización del ejercicio. Se originaría una "competición" por el flujo sanguíneo entre la musculatura respiratoria y la del movimiento.

El flujo sanguíneo a los músculos respiratorios es un 15% del gasto cardíaco. Sin embargo, dado que los músculos respiratorios también se emplean en el movimiento, se desconoce exactamente el VO_2 ocasionado únicamente por la acción sobre la respiración. El gasto energético, valorado por el VO_2 de la musculatura respiratoria, varía en función de la ventilación y de la condición física:

1) entre 60 y 110 $L \cdot min^{-1}$ el VO_2 se mantiene relativamente constante, de 1.5 a 2 mL $O_2/L \cdot min^{-1}$
2) $V_E > 110$ $L \cdot min^{-1}$; el VO_2 se incrementa de forma desproporcionada con incrementos ligeros de unos 30 $L \cdot min^{-1}$, alcanzando 3.0 mL $O_2/L \cdot min^{-1}$. En esta circunstancias el VO_2 de los músculos respiratorios puede suponer más del 10% del VO_2 máximo (se estima que podría alcanzar hasta el 16%). El gasto energético de los músculos respiratorios es incluso más elevado si consideramos que el VO_2 de las extremidades inferiores es el 85% del VO_2 máximo.

Al igual que la musculatura del movimiento, los músculos de la respiración pueden fatigarse, contribuyendo al abandono del ejercicio. La sensación de fatiga respiratoria y su relación con la fatiga del organismo en su conjunto es un aspecto importante en la cuantificación de la mecánica respiratoria durante el ejercicio.

La posibilidad de que los músculos respiratorios puedan competir por el flujo sanguíneo con los músculos del movimiento determina que los primeros puedan disminuir sus propiedades nerviosas y mecánicas (frecuencia de estimulación, fuerza desarrollada, relación fuerza/velocidad) debido a la fatiga. La consecuencia es la alteración del patrón respiratorio que se experimenta como "urgencia respiratoria". La fatiga respiratoria ha sido estudiada en animales de experimentación y seres humanos, con resultados muy diferentes.

En preparaciones aisladas de diafragma se ha determinado, al igual que en otros músculos esqueléticos,

depleción de los depósitos de glucógeno y un incremento de la concentración de lactato. Los niveles de lactato tan elevados sorprendieron a los investigadores y en la actualidad se piensa que el diafragma, de forma similar al miocardio, utiliza este producto final. Sin embargo, los estudios de fatiga respiratoria *in vivo* son complejos de llevar a cabo, incluso en animales de experimentación. En seres humanos, se ha empleado la estimulación bilateral de los nervios frénicos para valorar la función del diafragma en dos tipos de esfuerzo: de corta duración y prolongado. En esfuerzos desarrollados por encima del 85% de VO_2 máximo, el descenso en la actividad de los nervios frénicos es muy variable (15 al 50%). Aunque este descenso de la actividad del diafragma no tiene efectos significativos sobre la respuesta ventilatoria, es suficiente para modificar el modelo respiratorio, alterando el reclutamiento normal de las unidades motoras (Ia—IIa—IIb), aunque es muy discutido el reclutamiento de unidades IIb, porque su proporción es muy pequeña. La percepción que el sujeto experimenta en situación de fatiga respiratoria ha sido valorada en seres humanos mediante diversos métodos subjetivos (escalas de percepción: Borg y analógica visual). En función de los valores obtenidos en las escalas y el control de determinadas variables respiratorias (PET CO_2, % O_2 y concentraciones de metabolitos) el sujeto percibe:

- los movimientos respiratorios, en cuanto a amplitud y frecuencia
- la "urgencia de respirar". Las sensaciones experimentadas con pruebas de provocación (apnea, hipoxia o hipercapnia) son diferentes a las que se producen durante el ejercicio. Sin embargo, cuando a un estado de hipoxia mantenida se le añade un esfuerzo ligero, la "necesidad de aire" se torna imperiosa
- la sensación de hiperventilación asociada a fatiga y por tanto, es un factor limitante del ejercicio

Datos indirectos (mantenimiento de un valor superior de V_E máximo y de máxima ventilación voluntaria) corroboran en los seres humanos los resultados experimentales.

Intercambio gaseoso: difusión y relación ventilación/perfusión

Como es fácil de comprender el estudio del intercambio respiratorio durante el ejercicio es muy complejo, debido a que los problemas metodológicos en reposo se acentúan cuando la mezcla de gases en la zona de intercambio es mayor a consecuencia del incremento de la V_A. De forma simple, las técnicas utilizadas para estudiar el comportamiento de los gases durante el ejercicio son: inhalación de un gas inerte, como por ejemplo el helio, e inyección por vía intravenosa de gases inertes. Así mismo, para estimar la perfusión pulmonar se han empleado métodos complejos: trazadores radioactivos, tales como el xenón o el criptón, cálculo de la diferencia alveolocapilar de la presión parcial de oxígeno y eliminación de un gas inerte en estado estable, conocido como MIGET (*multiple inert gas elimination technique*). Aunque es muy importante para conocer el proceso de intercambio durante el ejercicio, la descripción de los métodos escapa al objetivo de este libro.

Difusión de los gases. El aumento de la superficie de intercambio determina una aumento de la difusión. Únicamente a elevadas intensidades de ejercicio, superiores a los 3 L/min de VO_2, se produce un incremento de la diferencia alveolocapilar de la PpO_2 suficiente como para justificar un problema de difusión. No obstante, los incrementos medidos durante el esfuerzo intenso (20 a 40 mm Hg) respecto a los valores de reposo (0 a 10 mm Hg) no son suficientes como para justificar una hipoxemia por alteración de la difusión.

Solamente durante el ejercicio en condiciones de hipoxia, la difusión puede limitar el intercambio gaseoso, incluso a intensidad ligera, aumentando su efecto cuando se incrementa la carga. Ello es debido a que se produce una descompensación entre la capacidad de difusión, valorada por la D_L y la captación del oxígeno por la hemoglobina, estimada a partir del producto de la pendiente de la parte recta de la curva de disociación de la hemoglobina por el volumen de sangre, βQ_c. En efecto, la D_L aumenta por la mayor superficie de intercambio y la distensión alveolar. Sin embargo, este aumento de la difusión no se acompaña del aumento correspondiente de la captación de oxígeno por la hemoglobina, es decir, βQ_c. Esto es debido al descenso del tiempo de tránsito capilar y el aumento del flujo sanguíneo. El resultado es un descenso del cociente $D_L/\beta Q_c$.

Relación ventilación/perfusión. Durante esfuerzos máximos se ha justificado un cierto estado de hipoxemia debido a: 1) hipoventilación relativa, 2) alteraciones de la difusión y 3) alteración de la relación V_A/Q. En condiciones de hipoventilación, la PpO_2 alveolar tendería a disminuir y a igualarse con el valor correspondiente de la sangre venosa mixta. De mantenerse la saturación en sangre arterial, la tendencia sería a descender la diferencia alveoloarterial de PpO_2. La Figura 84.4 muestra las presiones al final de la espiración (PET) para los gases respiratorios (PET O_2 y PET CO_2) en relación a la intensidad del ejercicio. A una intensidad ligera, los valores de PpO_2 y $PpCO_2$ son similares a los de reposo, 100 mm Hg y 40 mm Hg, respectivamente. Por encima de cierta intensidad, la PET CO_2 tiende a descender, mientras la PET O_2 se incrementa ligeramente. Cuando la producción de lactato es considerable, se produce una caída de la $PpCO_2$. Sin embargo, la diferencia alveoloarterial de la PpO_2 se incrementa a partir de los 2 L/min de VO_2, lo que sugiere que no existe un problema ventilatorio causante de hipoxemia. Únicamente en atletas de elite se han descrito valores de PpO_2 inferiores a 90 mm Hg, sugiriendo una hipoxemia ventilatoria. La razón de esta aparente paradoja se puede deber a que someten a su aparato respiratorio a unas hiperventilaciones sostenidas y fuerzan los límites de la función respiratoria.

Cuando los ajustes de V_A y Q son cuantitativamente similares, la relación entre estos dos parámetros se mantiene próxima a la de reposo. Se produce un desajuste de la V_A respecto del Q, que podría condicionar el intercambio respiratorio. Tres posibles mecanismos podrían explicar la alteración de la relación V_A/Q: modificaciones en las vías aéreas, modificaciones del flujo sanguíneo o ambas modificaciones a la vez.

1) *Modificaciones en las vías aéreas*. Una broncoconstricción transitoria localizada en algunas zonas del pulmón que podría determinar una falta de homogeneidad de la ventilación. Aunque hay autores que sostienen fuertemente esta hipótesis, la mayoría opina que durante el esfuerzo máximo en personas sanas no se produce broncoconstricción, por lo que han desechado la disminución del diámetro de las vías aéreas como causa de desequilibrio de la V_A/Q.
2) *Modificaciones del flujo sanguíneo*. La falta de adecuación del gasto cardíaco durante los esfuerzos máximos causada por una ineficacia de la bomba cardíaca derecha y una modificación del tono vasomotor arteriolar en la circulación pulmonar condicionarían una clara desigualdad de la relación V_A/Q, pudiendo ser causa de hipoxemia.
3) *Modificaciones de las vías aéreas y del flujo sanguíneo*. Aunque, como se ha expresado anteriormente, no se ha demostrado broncoconstricción en sentido estricto, se podría producir una "obstrucción transitoria" de las vías aéreas ocasionada por acumulación de líquido peribronquial o de secreciones ocasionadas por la irritación del epitelio alveolar. Por otra parte, al estar reducido el tiempo de tránsito de la sangre por la red capilar pulmonar se condicionaría la cantidad de flujo de entrada y salida al pulmón, y como consecuencia se produciría una modificación transitoria de los procesos físicos que intervienen en el intercambio, es decir, de los valores de presión del equilibrio de Starling. El resultado conjunto de la desigualdad de la relación es la aparición de *edema pulmonar transitorio*, hipótesis muy probable pero no probada experimentalmente, si bien, algunos autores han descrito un edema moderado en atletas de fondo después de un esfuerzo prolongado. La repercusión clínica de este edema pulmonar es desconocida, pero, en principio, si persiste puede condicionar modificaciones cardiopulmonares, tales como alteración de la distensibilidad del ventrículo derecho, probablemente también de carácter transitorio.

Transporte de los gases

A consecuencia del incremento en la producción de dióxido de carbono y de ácidos no volátiles, principalmente ácido láctico por aumento de la actividad metabólica, aumenta la concentración de iones hidrógeno. En estas condiciones el organismo debe controlar dicha concentración dentro de un estrecho rango (véase Capítulo 52). En los esfuerzos de intensidad ligera a moderada, el VO_2 y el VCO_2 son proporcionales, lo que indica un aumento del transporte (Fig. 84.1). Debido a los efectos combinados Bohr y Haldane, el incremento del dióxido de carbono es eliminado sin dificultad por el aparato respiratorio, al ser éste un sistema abierto y mantener la concentración de H^+ estable. El efecto Haldane minimiza la diferencia de presión parcial de CO_2 y de H^+. Así, para una determinada producción de CO_2, se posibilita que el músculo pueda funcionar con un valor menor de $PpCO_2$ y de H^+. También facilita un incremento de la ventilación a un valor menor de $PpCO_2$ y H^+ en los músculos. De esta forma, el pH de la sangre se mantiene dentro del rango de los valores de reposo. Sin embargo, cuando la intensidad del ejercicio determina un aumento de la producción de ácidos se produce un desajuste en el transporte de los gases. El desequilibrio del estado ácido-base se intenta compensar por las células (amortiguación intracelular) y por las soluciones tampón del plasma (amortiguación extracelular).

En resumen, la Figura 84.4 señala la evolución de los parámetros de intercambio respiratorio obtenidos durante una prueba de esfuerzo de ergoespirometría. En la parte a se muestra una transformación de la realidad, al objeto de identificar mejor la transición aeróbica-anaeróbica. En la parte b se muestran los mismos datos que en la parte a, salvo la V_E, pero de forma real. En el momento en el que se produce el incremento de la concentración de ácido láctico a la sangre, el aparato respiratorio aumenta su actividad, de manera que aumenta la PET CO_2, así como los equivalentes respiratorios para el O_2 y el CO_2, y desciende la PET O_2.

Aunque estamos lejos de conocer como se regula la respiración durante el ejercicio intenso, existe una relación estrecha entre las variaciones indicadas y el descenso del pH y la concentración de bicarbonato en plasma

RESPUESTA O AJUSTE METABÓLICO

El metabolismo en general, y del músculo en particular, es una de las partes de la fisiología del ejercicio más profundamente estudiadas, lo que ha dado lugar a numerosos trabajos de investigación y reuniones científicas, que específicamente han abordado este tema. Ello determina que este apartado sea abordado de forma integradora, analizando los siguientes apartados, para esfuerzos de larga duración:

1) aumento de la actividad metabólica
2) utilización de sustratos
3) regulación metabólica

Aumento de la actividad metabólica

Aunque la mayor demanda de energía provocada por el ejercicio físico atañe a todo el organismo, nuestra

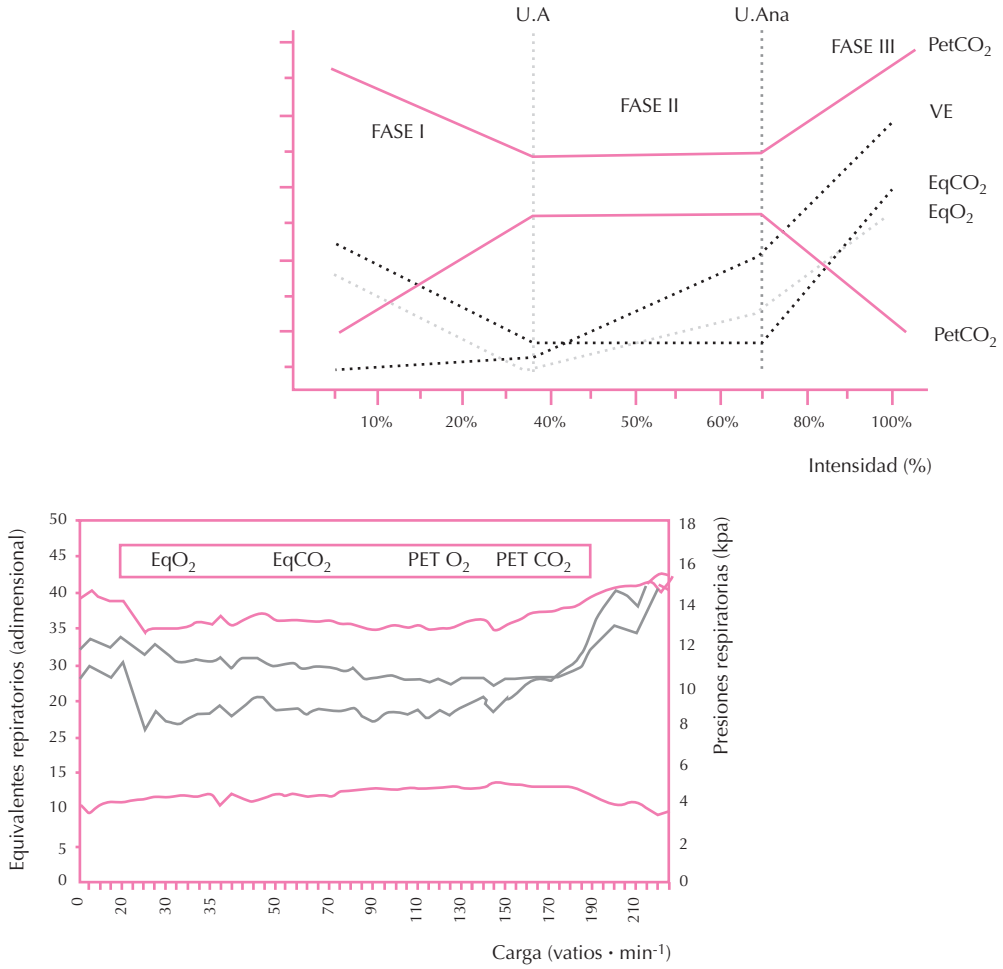


Figura 84.4. Representación esquemática (parte a) y real (parte b) de la respuesta de determinados parámetros de una prueba ergoespirométrica. Explicación en el texto. Laboratorio de Fisiología del Esfuerzo (INEF, Madrid), con permiso.

atención se centrará en la respuesta metabólica del tejido muscular. De forma simplificada, podemos decir que el músculo dispone de tres sistemas de obtención energía:

1. sistema anaeróbico aláctico, cuyo sustrato energético son los depósitos de enlaces ricos en energía: adenosintrifosfato (ATP) y fosfocreatina (Pcr). Con este tipo de sustratos se pueden realizar esfuerzos de una intensidad superior a la correspondiente al consumo máximo de oxígeno, pero, naturalmente, con una duración muy limitada (inferior a 15 s)
2. sistema anaeróbico láctico, que permite la obtención de energía a partir de la degradación de la glucosa o de su forma de depósito, el glucógeno, en condiciones de baja presión parcial de oxígeno. La intensidad se encuentra muy próxima al consumo máximo de oxígeno y la duración con este tipo de fuente energética es de 1 a 2 minutos
3. sistema aeróbico, que utiliza la oxidación de las biomoléculas, principalmente de carbohidratos y ácidos grasos. El depósito de estos sustratos permite realizar esfuerzos de muy larga duración, pero a una intensidad por debajo del consumo máximo de oxígeno, que permita la entrada de oxígeno suficiente para la demanda

La utilización de cada uno de los sistemas está en función de la intensidad y duración del esfuerzo (Fig. 84.5), aunque es necesario tener siempre presente la interrelación y el "solapamiento" que se produce. Ello es absolutamente necesario para impedir "situaciones de "vacío metabólico". Obsérvese como, independientemente de la duración del ejercicio, todas las fuentes de energía son utilizadas al mismo tiempo, aunque difiera el porcentaje de utilización de cada una de ellas.

La disponibilidad de glucógeno en los músculos confiere a éstos una capacidad metabólica diferente e independiente de otros tejidos y órganos. No obstante, esta independencia no es absoluta, sino relativa, pues los depósitos de glucógeno son finitos. Por otra parte, la baja actividad de la lipoproteín-lipasa de la fibra muscular

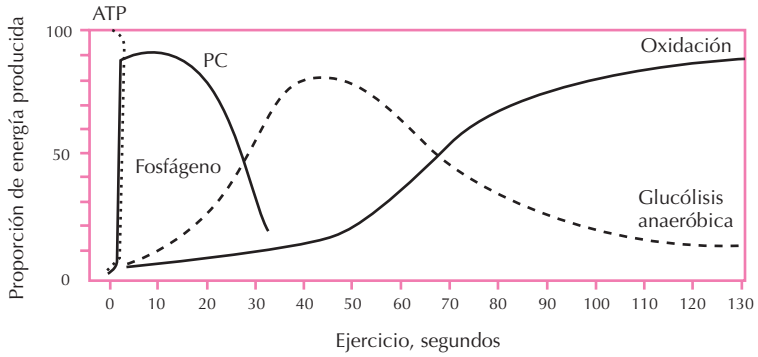


Figura 84.5. Relación porcentual de la contribución de las tres fuentes de energía en relación a la duración del ejercicio. Modificada de Keul, 1972.

determina que la utilización de los ácidos grasos se encuentre condicionada por el aporte del tejido adiposo. Estas dos condiciones, la relativa independencia del metabolismo glucídico y la baja actividad de la enzima lipoproteín-lipasa, obligan necesariamente a otros tejidos y órganos (tejido adiposo e hígado) a mantener una elevada actividad metabólica para suministrar combustible a la fibra muscular.

La estimulación adrenérgica que se produce durante el ejercicio desencadena la puesta en marcha de la mayor parte de las rutas metabólicas en función de la intensidad y duración del ejercicio. Esta activación de las rutas metabólicas va acompañada del correspondiente incremento de flujo sanguíneo (véase anteriormente). Sin embargo, el hecho de que la acción del SNV tenga lugar mediante mecanismos neuronales, dificulta el mantenimiento de una movilización sostenida de sustratos, sobre todo cuando se prolonga el ejercicio. Este control se consigue a través de mecanismos hormonales, que de alguna manera se encuentran coordinados con el SNV mediante mecanismos centrales. La acción de las catecolaminas desencadena un descenso de la relación insulina/glucagón, al inhibir la liberación de insulina y estimular la secreción de glucagón, que tiene trascendentales efectos metabólicos: 1) aumentar la sensibilidad del músculo, 2) incrementar la activación de la lipólisis y la gluconeogénesis, y 3) mantener una elevada velocidad de producción de glucosa hepática. Otras hormonas intervienen controlando la liberación de sustratos y por lo tanto su utilización (cortisol), o en el control hidroelectrolítico (sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema ADH-sed).

Utilización de sustratos

La Tabla 84.1 muestra la contribución de determinados sustratos al consumo de oxígeno en los músculos de la pierna durante un ejercicio submáximo y duración creciente.

Dos hechos son notables: 1) a medida que avanza la duración del esfuerzo se incrementa la utilización de los ácidos grasos y disminuye la del glucógeno muscular, y 2) la glucosa sanguínea permanece constante a lo largo de todo el esfuerzo. Teniendo en cuenta que la cantidad total de glucosa hepática disponible es de sólo 90 g, significaría que un corredor de maratón únicamente podría sostener el ritmo de carrera 20 minutos si su sustrato fuera la glucosa que aporta el hígado (5 g de glucosa/min). Ello implica la necesidad de utilizar el glucógeno muscular y los ácidos grasos liberados por el tejido adiposo.

El agotamiento del glucógeno muscular es gradual durante los esfuerzos continuos y conduce a la fatiga. No se conoce exactamente cómo contribuyen cuantitativa y cualitativamente los ácidos grasos al rendimiento. Por último, los triglicéridos (sanguíneos y musculares) y los cuerpos cetónicos liberados por el hígado no parecen ser importantes durante los esfuerzos prolongados, como se puede demostrar por la baja actividad de la lipoproteín-lipasa del músculo esquelético.

Por otra parte, la utilización del glucógeno viene condicionada por el entrenamiento. La Tabla 84.2 muestra las diferencias en la utilización del glucógeno durante el esfuerzo prolongado entre dos personas, entrenada y desentrenada. Las diferencias no sólo son cuantitativas, indicadas por las diferencias de concentraciones de glucógeno, sino también cualitativas, ya que son mayores en cada tiempo de ejercicio.

Tabla 84.1 Contribución de determinados sustratos al consumo de oxígeno en los músculos de la pierna durante un ejercicio submáximo y duración creciente (Newsholme, 1986)

Tiempo (min)	Glucosa (%)	Ácidos grasos (%)	Glucógeno muscular (%)
40	27	37	26
90	41	37	22
180	36	50	14
240	30	62	8

Tabla 84.2 Diferencias en la utilización del glucógeno durante el esfuerzo prolongado entre dos personas, entrenada y desentrenada (Newsholme, 1986)

Tiempo (min)	Concentración de glucógeno en una persona entrenada	Concentración de glucógeno en una persona desentrenada
0	100	94
20	55	39
40	39	22
60	14	11
80	11	0.6 (agotamiento)
90	0.16 (agotamiento)	–

Regulación metabólica

Cualquier célula posee mecanismos internos de regulación que le permiten controlar el flujo metabólico, es decir, la cantidad de sustrato utilizado en la unidad de tiempo. Aunque los mecanismos de control interno de las rutas metabólicas son importantes, son mecanismos "ciegos", ya que carecen de la visión de conjunto necesaria para la coordinación entre los diferentes tejidos y órganos. La acción del sistema neurovegetativo desempeña un papel determinante. Dado que los esfuerzos aeróbicos se asemejan al estado de ayuno, su mecanismo de regulación es similar y se deben considerar dos aspectos: 1) el control de la movilización y el transporte de sustratos (glucosa y ácidos grasos) y 2) el control interno del consumo de sustratos. Estos aspectos deben tomarse de forma conjunta, de manera que el hígado y el tejido adiposo deben liberar los sustratos a la misma velocidad que el tejido muscular los consume. Por consiguiente, la regulación metabólica de cada uno de los órganos y tejidos que intervienen durante el ejercicio físico de intensidad submáxima y duración prolongada se debe a mecanismos internos y externos.

Los mecanismos internos se refieren al control de las enzimas clave, generadoras de flujo metabólico, por sustratos y productos finales. Los mecanismos de regulación externa se refieren a las hormonas que actuando habitualmente sobre los mecanismos de regulación interna permiten la coordinación entre tejidos y órganos. Tanto la descripción profunda de los mecanismos de regulación interna como el control neurohormonal escapa a los objetivos de este capítulo, por lo que se describirán de forma conjunta.

Regulación o control de la movilización y el transporte de sustratos

Como queda ilustrado en la Figura 84.6, a medida que aumenta la duración del ejercicio se produce un aumento en la utilización de los ácidos grasos libres y el mantenimiento de la glucosa en sangre. Por consiguiente, se requiere un control de la actividad hepática y del tejido adiposo.

1) Mantenimiento de la glucemia. La liberación de glucosa por el hígado está condicionada por la activación de la fosforilasa (paso de la forma inactiva a activa), que es estimulada por el incremento de las concentraciones de catecolaminas y glucagón, y es inhibida por el descenso en la concentración de insulina. Además, el descenso de la glucemia da lugar a la activación de la regulación recíproca entre la glucógeno fosforilasa y la glucógeno sintasa a nivel hepático.

Cuando se activa la liberación de glucosa hepática procedente de precursores no glucogénicos, entonces se produce una regulación compleja de la gluconeogénesis en

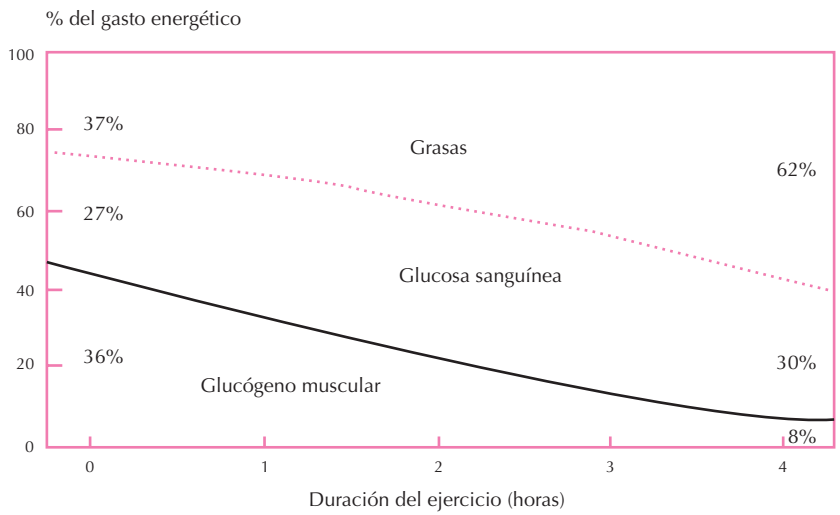


Figura 84.6. Contribución, expresada en porcentaje, de las grasas, la glucosa sanguínea y el glucógeno muscular a un ejercicio de larga duración. Gráfica basada en los datos de la Tabla 84.1.

función de la producción y entrada de dichos precursores. Por esta razón muchos investigadores opinan que los ciclos de Cori y de la alanina pueden llegar a ser cualitativamente importantes durante esfuerzos de larga duración.

2) Incremento de la movilización y el transporte de ácidos grasos. Además del control interno, la actividad hormonal sobre tejido adiposo, músculo e hígado permite mejorar la movilización de sustratos. El descenso de insulina y aumento de las catecolaminas condiciona la activación de la lipoproteín-lipasa del tejido adiposo y, por consiguiente, la liberación de ácidos grasos a sangre. El organismo tiene un segundo problema para que se consuman los ácidos grasos liberados por el tejido adiposo: el transporte. La insolubilidad en plasma de los ácidos grasos determina que éstos se unan a la albúmina para poder ser transportados. Por último, la relación degradación/reesterificación de los ácidos grasos condiciona su utilización por el músculo.

Regulación o control del consumo de sustratos

El flujo de sustratos, glucosa y ácidos grasos no asegura que el tejido muscular sea capaz de utilizarlos. La activación de las rutas metabólicas (glucogenólisis y betaoxidación) por mecanismos de regulación interna y el control hormonal de la entrada y el consumo de sustratos permiten equilibrar el aumento en sangre.

La activación de la glucogenólisis se produce por la mayor actividad de la fosforilasa debido a cambios en la concentración de reguladores internos, glucosa 6 fosfato, ATP, AMP y P_i. Por otra parte, el consumo de glucosa "extramuscular" procedente del hígado se encuentra regulado por mecanismos locales y hormonales. Los transportadores de glucosa ($GLUT_1$-$GLUT_4$) son estimulados por diferentes factores, tales como la concentración de calcio en el retículo sarcoplásmico y el oxígeno. Es objeto de controversia si es necesaria una determinada concentración de insulina para acelerar el consumo de glucosa por el músculo.

El aumento de ácidos grasos en el músculo, que provienen de la circulación, pone en marcha el ciclo glucosa/ácidos grasos, estimulándose las enzimas (acilCoA-sintasa, carnitoil-transferasa y enzimas de la betaoxidación) que permiten su utilización. El ciclo glucosa/ácidos grasos reduce la utilización y oxidación completa de la glucosa. Ello determina que la contribución de la glucosa únicamente sea para compensar la energía que no pueden suministrar la betaoxidación y la glucogenólisis. La sensibilidad del ciclo es aumentada notablemente por la presencia de hormonas en los dos tejidos, adiposo y muscular. El incremento de cortisol y catecolaminas, así como el descenso de insulina, favorecen la liberación de ácidos grasos a la sangre. Como al mismo tiempo se produce un aumento del flujo de sangre a los músculos, el resultado es un desplazamiento del ciclo hacia la degradación de los ácidos grasos, pues se ve facilitado por la acción de las citadas hormonas.

Interrelación entre la liberación y el consumo de sustratos

La interrelación entre la regulación de la disponibilidad de sustratos y su utilización es determinante del rendimiento alcanzado por el organismo durante el ejercicio prolongado. Simplemente como orientación, y no en sentido estricto, se estima que la glucosa sanguínea aporta la energía durante unos 4 min, el glucógeno hepático unos 18 min, el glucógeno muscular 71 min y los triacilglicéridos 4018 min. El mantenimiento de la glucemia significa que todos los mecanismos de control deben atender al mantenimiento de esta variable rígida, pues están condicionados por el consumo de este sustrato por el sistema nervioso, que es un tejido glucosa-dependiente no estricto. Por tanto, probablemente la liberación de glucosa por el hígado no sea para abastecer de este sustrato al tejido muscular, sino para atender a la mayor demanda del sistema nervioso.

La interrelación entre el metabolismo individual de cada órgano y tejido, comprometida en el ejercicio prolongado, podría ser llevada a cabo por los mecanismos internos y externos antes mencionados. Sin embargo, llama la atención la liberación de hormonas y neuromoduladores que aparentemente no ejercen funciones directas sobre el metabolismo energético. La Tabla 84.3, resultado de numerosos trabajos realizados publicados en revistas o monografías muestra la respuesta hormonal al ejercicio de las características señaladas a lo largo de este capítulo.

Del análisis de la tabla cabe resaltar las siguientes cuestiones: 1) en general, el ejercicio es un estímulo para la liberación de la mayor parte de las hormonas, 2) el incremento de la concentración de algunas hormonas no se relaciona directamente con el metabolismo durante el ejercicio y 3) algunas hormonas aumentan su concentración antes de iniciarse el ejercicio, indicando una respuesta de anticipación, y relacionándose, probablemente, con la acción del comando central.

Por otra parte, en general, el análisis de la respuesta hormonal al ejercicio de resistencia puede deberse a problemas metodológicos: 1) variación circadiana de la actividad de la glándula endocrina que modifique la velocidad de síntesis de una determinada hormona, 2) variación en el transporte de hormona por la sangre y 3) variación en el aclaramiento de la hormona. Debido a estas consideraciones metodológicas, la interpretación de los hallazgos experimentales de los numerosos trabajos relativos a la respuesta hormonal durante el ejercicio es considerablemente compleja. Se remite al lector interesado a consultar trabajos de revisión publicados en revistas o monografías.

De forma general, la liberación de hormonas y neuromoduladores durante el ejercicio tiene tres objetivos: 1) atender a la mayor actividad metabólica, principalmente del tejido muscular, 2) mantener constantes las variables rígidas, glucemia y temperatura y 3) atender a una situación de "urgencia" como es el ejercicio.

La Figura 84.7 indica como las hormonas intervendrían en el control de dos variables rígidas: la glucemia y la

Tabla 84.3 Respuesta al ejercicio dinámico de diferentes hormonas, indicando si se produce un incremento antes de iniciarse el ejercicio (anticipación) y el nivel de respuesta: + aumento; ++ fuerte aumento, 0 sin cambio, - descenso; ¿ desconocido

Hormona	Anticipación	Ejercicio submáximo de corta duración	Alta intensidad	Duración prolongada
ADH	0	+ (50 %)	++	+
STH	0	+	++	++
ACTH	+	+	++	++
TSH	0	+	+ ó 0	+ ó 0
Prolactina	0	+	++	+
FSH	0	+	+ ó –	+, 0, –
LH	0	+	+ ó 0	+, 0, –
Tiroides	0	0	0	+ ó –
Paratiroides	¿	+	+	+
Insulina	0	–	–	–
Glucagón	0	+	+	++
Cortisol	+	+ (>60 %)	++	++
Catecolaminas	+	+	++	++
Aldosterona	0	+	++	++
Testosterona	0	+	+	+ ó –
Estrógenos	0	+	+	¿
Progesterona	0	+	+	¿

temperatura. El control de la glucemia, en trazo grueso, se consigue a través de:

1) movilización de glucosa hepática, activando la glucogenólisis (n.º 1)

2) movilización de ácidos grasos libres, con el consiguiente ahorro de glucosa (n.º 2)

3) síntesis de glucosa (gluconeogénesis) y descenso de la entrada de glucosa en las células para forzar su sustitución por ácidos grasos libres como combustibles, a partir de la liberación de los sustratos por los tejidos adiposo y muscular, necesarios para la formación de glucosa (n.º 3)

Según esta visión, únicamente tendría sentido que las hormonas con función en el control de estas dos variables, glucemia y temperatura, modificaran su concentración en plasma: glucorreguladoras (glucagón, insulina, cortisol y catecolaminas) termorreguladoras (antidiurética y aldoste-

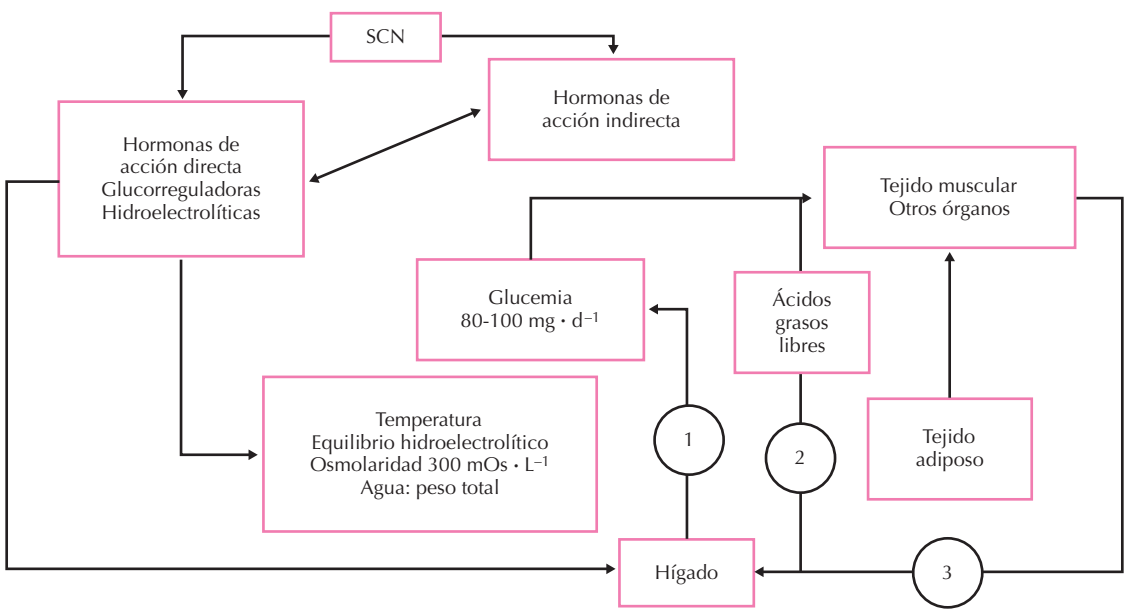


Figura 84.7. Diagrama representativo de la función endocrina durante el ejercicio de intensidad submáxima y duración prolongada. El objetivo de la liberación de hormonas es doble: por un lado mantener la glucemia y por otro mantener el equilibrio hidroelectrolítico.

rona). La justificación de la variación de la concentración de determinadas hormonas, como la STH o las hormonas tiroideas, sería difícil de explicar bajo el prisma señalado.

En razón a las consideraciones precedentes, algunos investigadores han analizado la respuesta hormonal según ejerza una acción directa o indirecta. Así, aquellas hormonas que aun no teniendo un efecto "directo" sobre la movilización y utilización de los sustratos, aumentan su concentración en plasma durante el ejercicio, se las cataloga como "permisivas", pues facilitan la acción de otras hormonas que ejercen un control directo sobre el metabolismo energético. La importancia tanto de las hormonas permisivas como de las que contribuyen a incrementar el metabolismo se pone de manifiesto mediante dos procedimientos experimentales: 1) bloqueo hormonal y 2) efectos que produce las variaciones hormonales debidas a un proceso patológico. Dos reseñas de estos dos procedimientos: en primer lugar, el hipotiroidismo interfiere con la capacidad de otras hormonas para movilizar el combustible. En segundo lugar, cuando se suministra propranolol de forma selectiva se comprueba que no se bloquea la glucogenólisis, si bien es más difícil mantener la glucemia.

En resumen, las hormonas con acción directa sobre la movilización y utilización de sustratos aumentan su concentración, mientras que las hormonas "permisivas" facilitan la función de las primeras, constituyéndose en hormonas de "estrés". Esto explicaría resultados experimentales relativos a la respuesta y adaptación al entrenamiento y su aplicación al tratamiento de enfermedades como la diabetes.

CONTROL DE LA HOMEOSTASIS DURANTE EL EJERCICIO: VISIÓN INTEGRADA

Obsérvense las siguientes modificaciones:

1) la ventilación se multiplica por unas 12 veces (de 6 L/min a 72 L/min). En atletas durante un esfuerzo intenso se pueden alcanzar ventilaciones muy elevadas en L/min, cercanas al 75% de la FVC y a una FR de 50 resp/min.

2) la concentración de oxígeno unido a la hemoglobina a nivel arterial no se incrementa. Sin embargo, si aumenta la extracción de oxígeno por los tejidos como lo demuestra el que la diferencia arterio-venosa de oxígeno aumente (se multiplica por 3). En atletas esta diferencia art-ven de oxígeno puede alcanzar 18 mL/100 mL

-) diferencia art-ven en reposo: 20 mL/100 mL – 15 mL/100 mL = 5 mL/100 mL
-) diferencia art-ven en esfuerzo: 20 mL/100 mL – 5 mL/100 mL = 15 mL/100 mL

3) El gasto cardíaco se multiplica por 4 veces (6 L/min a 24 L/min). En casos de atletas de fondo el GC puede alcanzar valores próximos a los 40 L/min.

Es evidente que el incremento del VO_2 se producirá por un aumento de alguno de los parámetros de la ecuación, dependiendo de la intensidad del ejercicio:

V_E, Q y diferencia art-ven quedan multiplicados por un valor correspondiente a la intensidad del ejercicio.

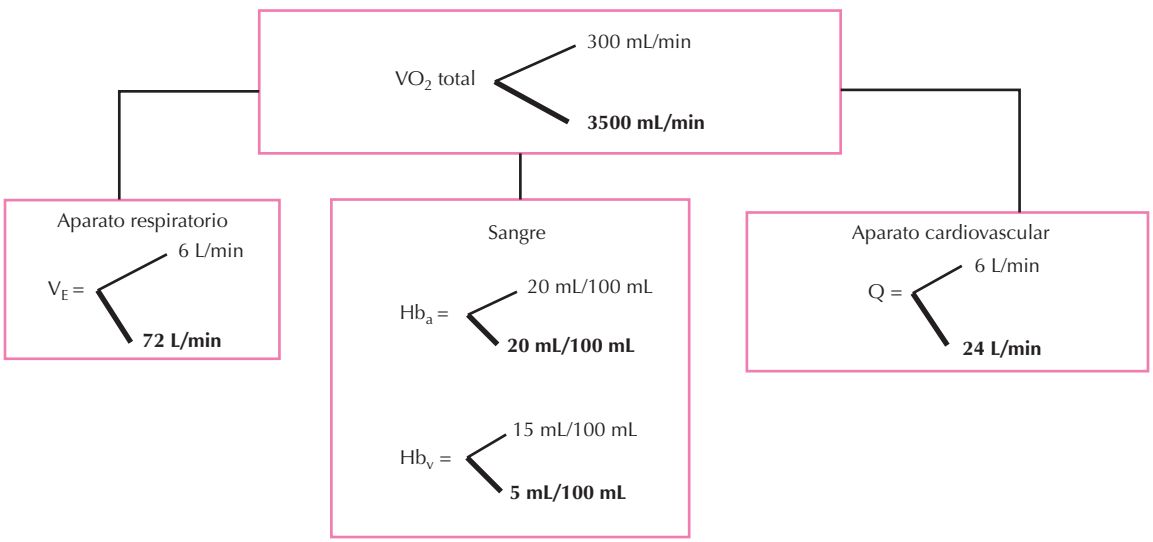


Figura 84.8. Incremento de VO_2 durante un ejercicio físico dinámico, de intensidad moderada. Los valores en negrita corresponden a un ejercicio de intensidad moderada.

Además se produce una redistribución del flujo sanguíneo que se deriva hacia el territorio muscular, que puede multiplicarse hasta por unas 50 veces.

Durante la realización de una prueba de esfuerzo en la que se analiza el volumen y la composición del gas espirado, se puede realizar un análisis de la respuesta integrada al ejercicio dinámico. Como se indica en la Figura 84.9, cualquier aparato de ergoespirometría mide 4 variables básicas, que tratadas adecuadamente mediante operaciones matemáticas sencillas, pueden dar lugar a una gran información, como se indica en la Tabla 84.4. Los parámetros indicados en rojo son representativos de la función respiratoria, los indicados en azul de la función cardiovascular y los mostrados en negro son parámetros integradores, si bien, se pueden considerar función del aparato respiratorio, sistema cardiovascular o de la actividad metabólica. Por ejemplo, el consumo de oxígeno, aunque indica la cantidad de este gas que el metabolismo utiliza para la combustión de las biomoléculas, es un factor claramente dependiente de la función respiratoria y cardiovascular. En efecto, el consumo de oxígeno puede expresarse de la siguiente manera:

$$O_2 \text{ consumido} = (V_I \times F_IO_2) - (V_E \times F_EO_2)$$

Por otra parte, el VO_2 puede deducirse despejando de la ecuación de Fick para la determinación del gasto cardíaco:

$$VO_2 = Q \times \text{Dif A} - \text{V } O_2$$

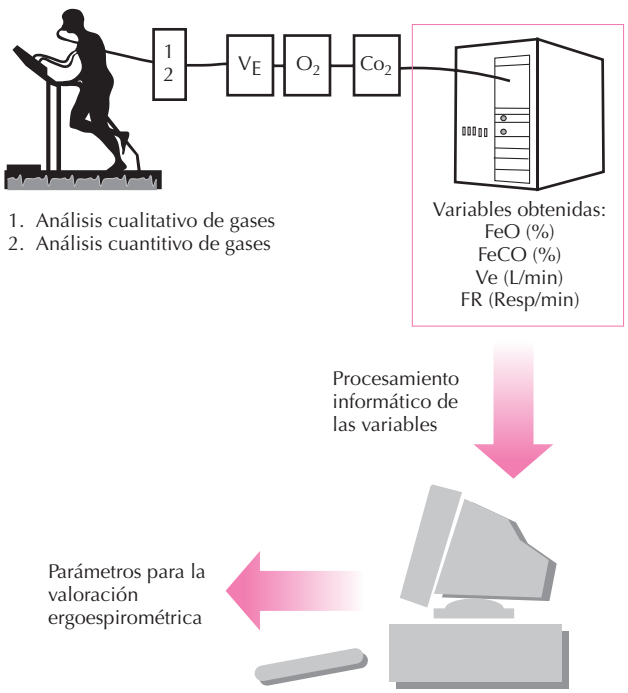


Figura 84.9. Representación esquemática del procedimiento de una prueba de ergoespirometría. Los aparatos modernos poseen programas informáticos que permiten realizar cálculos respiración a respiración, obtenidos a partir de las 4 variables básicas obtenidas.

Sin embargo, esta forma de presentar el VO_2, muy frecuente en los libros, presenta el inconveniente de no tener presente la participación del aparato respiratorio. Para tener una concepción global de este parámetro tan integrador, podemos expresar el VO_2 igualando ambas ecuaciones, asumiendo que V_I es igual a V_E:

$$VO_2 = Q \times \text{Dif A} - \text{V } O_2$$

$$V_E \times (F_IO_2 - F_EO_2) = Q \times \text{Dif A} - \text{V } O_2$$

$$VO_2 = V_E \times (F_IO_2 - F_EO_2)$$

$$\underset{\text{Aparato respiratorio}}{V_E \times (F_IO_2 - F_EO_2)} = \underset{\text{Bomba cardíaca}}{Q} \times \underset{\text{Sangre y Músculo}}{\text{Dif A} - \text{V } O_2}$$

Así, el VO_2 es un parámetro que integra la función de múltiples aparatos y sistemas del organismo y que por tanto tiene una utilidad práctica de enorme relevancia.

Una prueba de ergoespirometría convencional se puede "mejorar" cuando se realizan las siguientes determinaciones complementarias:

1) mediante la técnica del *rebreathing* de CO_2 se pueden calcular el volumen sistólico y el gasto cardíaco.

2) mediante la extracción de sangre se pueden determinar parámetros bioquímicos, tales como concentración de ácido láctico o de hormonas.

3) mediante electromiografía de superficie se puede registrar de forma externa la actividad muscular, estimando de forma indirecta la actividad de las unidades motoras implicadas.

Aunque, en efecto, las determinaciones complementarias ayudan notablemente a la compresión de la respuesta integrada del organismo al ejercicio, la realidad diaria en un laboratorio dedicado al diagnóstico y valoración funcional, permite realizar el análisis únicamente con los datos suministrados de forma convencional. Así pues, apoyándonos en esta idea y en lo descrito en los epígrafes anteriores abordaremos a continuación el control de la homeostasis durante el ejercicio

Las pruebas, habitualmente, persiguen el objetivo de conocer la máxima respuesta del organismo al ejercicio. Sin embargo, en otras ocasiones pueden tener como objetivo conocer la respuesta a una carga de trabajo determinada. Lo primero que llama la atención cuando se analiza una prueba de ergoespirometría máxima es la linealidad de la respuesta de las variables y la rotura de la misma a una determinada intensidad. Tanto la linealidad como la rotura de la misma tienen un sentido fisiológico.

La linealidad es la mejor forma de modificar el estado de equilibrio, es decir, la homeostasis en los términos de Cannon. Cuanto mayor sea el rango de fluctuación de una determinada variable, mejor es la respuesta. De ahí, por

Tabla 84.4 Parámetros más significativos obtenidos en una prueba de esfuerzo convencional. Aunque discutible, se han señalado en colores diferentes los parámetros representativos de la función respiratoria (en rojo), los de función cardiovascular (en azul) y aquellos que son fruto de integración fisiológica (en negro)

Variable	Abreviatura	Sentido fisiológico
Ventilación (mL/min)	V_E	Parámetro de función respiratoria
Volumen corriente (mL)	V_T o V_C	Parámetro de función respiratoria
Frecuencia respiratoria (resp/min)	BR	Parámetro de función respiratoria
Tiempo total respiratorio (s)	T_T	Parámetro de función respiratoria
Tiempo inspiratorio (s)	T_I	Parámetro de función respiratoria
Tiempo espiratorio (s)	T_E	Parámetro de función respiratoria
Generador inspiratorio (mL/s)	V_T/T_i	Parámetro de función respiratoria
Interruptor inspiratorio	T_T/T_i	Parámetro de función respiratoria
Presión al final de la espiración o Presión teleespiratoria de oxígeno (mm Hg)	PET O_2	Parámetro de función respiratoria
Presión al final de la espiración o Presión teleespiratoria de dióxido de carbono (mm Hg)	PET CO_2	Parámetro de función respiratoria
Frecuencia cardíaca (lat/min)	FC	Parámetro de función cardiovascular
Presión arterial (sistólica, media y diastólica) (mm Hg)	P_S, P_D y P_M	Parámetro de función cardiovascular
Eliminación de carbónico (mL/min) y relativo (mL/kg/min)	VCO_2	Parámetro indirecto de función metabólica e integrador
Consumo de oxígeno absoluto (L/min o mL/min) y relativo (mL/cbg/min)	VO_2	Parámetro indirecto de función metabólica e integrador
Cociente respiratorio	CR o RQ o RER	Parámetro indirecto de función metabólica e integrador
Pulso de oxígeno (mL/latido)	Pulso de O_2	Parámetro indirecto de eficiencia cardíaca e integrador
Unidad metabólica o MET	VO2 (mL/c.b./min)/3.5	Parámetro indirecto de función metabólica e integrador
Equivalente respiratorio para el oxígeno	V_E/VO_2	Parámetro indirecto de eficiencia respiratoria e integrador
Equivalente respiratorio para el dióxido de carbono	V_E/VCO_2	Parámetro indirecto de eficiencia respiratoria e integrador

ejemplo, que los atletas posean una mejor función ventricular que les permite incrementar el gasto cardíaco en mayor medida que una persona de la misma edad y sexo, pero no entrenada. La rotura de la linealidad representa precisamente la señal de desajuste enviada a los sistemas de control.

La rotura de la linealidad se relaciona estrechamente con modificaciones del equilibrio del medio interno. Aunque existe una gran controversia relativa a los mecanismos que explican las variaciones de determinados parámetros durante esta situación, la realidad es que múltiples investigaciones han abordado las variaciones de determinados parámetros de una prueba de esfuerzo. En la Figura 84.10, se observa como coinciden a una misma intensidad el cambio de la respuesta de los equivalentes respiratorio para los gases, la concentración de lactato y la actividad electromiográfica integrada del recto femoral. Es decir, guardan una estrecha relación parámetros orientativos de: 1) situación respiratoria, 2) estado metabólico y 3) actividad neuromuscular. Además, se ha demostrado un incremento de la concentración de catecolaminas a partir de cierta intensidad, sugiriendo una mayor actividad simpaticoadrenal. Así pues, a partir de una determinada intensidad de ejercicio, los sistemas de control ordenan una mayor actividad de todos los órganos (aparato respiratorio, metabolismo y sistema respiratorio) implicados en el ejercicio. Ello significa, necesariamente, una información relativa a conocer la situación de desequilibrio existente.

Muchos han sido los intentos de despejar las numerosas incógnitas respecto al mecanismo de retroalimentación. En la Figura 84.11 se muestran de forma muy simplificada las numerosas incógnitas por conocer. La señal llega al sistema nervioso central a través de una gran variedad de receptores y sus correspondientes vías aferentes que informan sobre las condiciones del movimiento (fibras I, II, III y IV) y la situación del medio interno (barorreceptores, quimiorreceptores, etc.). La existencia de receptores específicos en el músculo, denominados metabolorreceptores o ergorreceptores, es objeto de controversia. El análisis de la información se realiza en el sistema sensitivo motor, de manera que el sujeto percibe la sensación de esfuerzo. De hecho, algunos investigadores han observado una buena correlación entre valoraciones de la percepción de esfuerzo, como la escala de Borg, y la transición aeróbica-anaeróbica.

El procesamiento de la señal por el sistema nervioso conduce a un doble efecto: 1) incrementar la actividad de las UM que se estén empleando y añadir nuevas UM (orden de reclutamiento), y 2) aumentar la actividad de los órganos (aparato respiratorio, sistema cardiovascular y metabo-

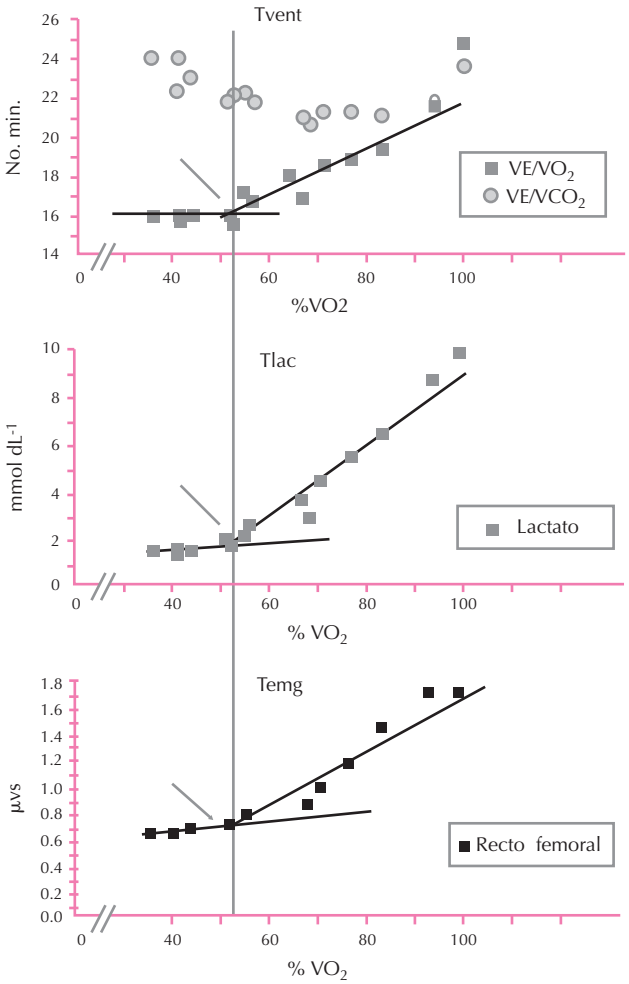


Figura 84.10. Respuesta de parámetros ergoespirométricos (equivalentes respiratorios), metabólicos (lactato en sangre) y de actividad muscular (electromiografía) en relación a la intensidad del ejercicio, en porcentaje respecto al máximo.

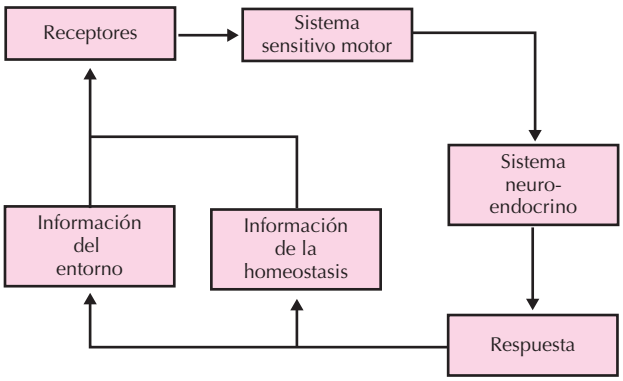


Figura 84.11. Modelo teórico de integración durante el ejercicio. El sistema nervioso central recibe información procedente del entorno, es decir, de las condiciones externas, como por ejemplo irregularidades del terreno, con el objetivo de ajustar el patrón de movimiento. Al mismo tiempo, el sistema nervioso central debe conocer en qué situación funcional se encuentran los aparatos y sistemas, como el cardiovascular o el respiratorio, al objeto de atender a la demanda.

lismo) que mayor demanda tienen durante el ejercicio. Sin embargo, cuál es el mecanismo por el cual el sistema nervioso procesa la multiplicidad de las señales y ordena que se ejecute la respuesta adecuada entra en el terreno de la especulación científica, no por ello, exenta de numerosos trabajos que avalan con rigor cómo se puede producir.

Explicación fisiológica de la respuesta integrada al ejercicio. Dado el aumento de la actividad de los órganos comprometidos, parece evidente que se produce una activación del sistema nervioso vegetativo simpático. Diversos procedimientos han demostrado la actividad del sistema simpático:

– métodos indirectos, consistentes en medir la respuesta de la presión arterial y el flujo en un determinado órgano, o en medir la concentración en plasma de noradrenalina, que es liberada por las terminaciones posganglionares

– métodos directos. Hagbarth ideó la técnica de microneurografía para el registro de la actividad de las terminaciones nerviosas. La técnica, que posteriormente ha sido desarrollada, presenta el inconveniente de no poder registrar la actividad con el músculo en contracción, de manera que existen limitaciones importantes y, hasta la fecha, no se puede realizar en esfuerzos dinámicos realizados con las piernas

La mayor actividad simpática no es suficiente para atender a la mayor demanda. Ello implica que se requiere el aumento de la actividad del mayor ganglio simpático del organismo, la médula suprarrenal. En efecto, como han demostrado numerosos trabajos, a una determinada intensidad se produce el aumento de la concentración de adrenalina en sangre, evidencia indirecta de la mayor secreción hormonal. Lógicamente, el aumento de la concentración en sangre de catecolaminas persigue el aumento de la función del sistema de aporte de oxígeno y la mayor actividad metabólica. En cualquier caso, se ignora dónde y cómo se produce la orden para llevar a cabo la mayor actividad simpaticoadrenal. No obstante, el esquema hormonal presentado es excesivamente simple. En efecto, cuando se estudia la respuesta de las hormonas, tradicionalmente consideradas así, la explicación de una mayor actividad simpaticoadrenal para justificar la perdida de la linealidad resulta insuficiente. En efecto, como se ha señalado anteriormente, son muchas las hormonas que aumentan su concentración a partir de una determinada intensidad. El incremento de la concentración de muchas hormonas no tiene una explicación "metabólica", como no sea el hecho de que participan ante situaciones de estrés. Y el ejercicio físico intenso, desde luego, es la situación de mayor estrés para el organismo.

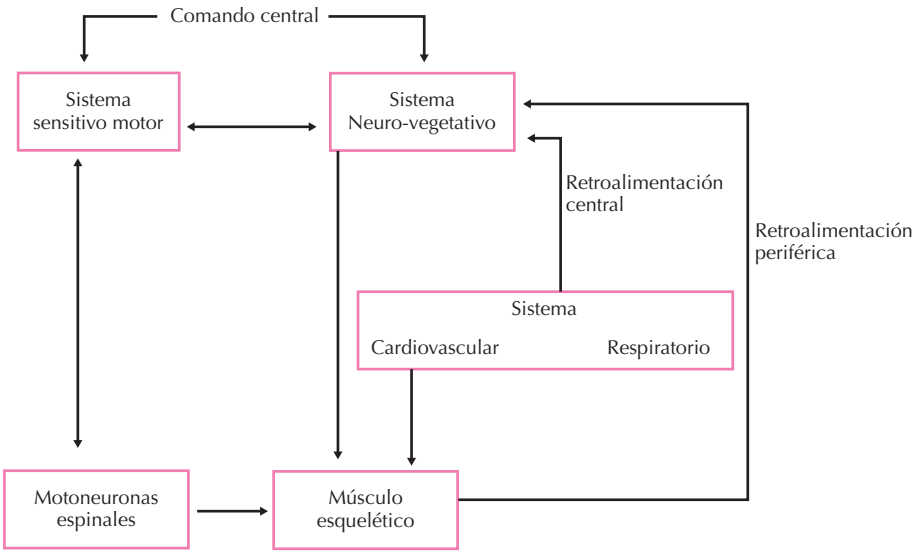


Figura 84.12. Extensión del modelo integrado de la respuesta presentado en la Figura 84.11. Se plantea la acción del comando central en un nivel superior respecto al control por retroalimentación periférica.

Por consiguiente, ante la dificultad de explicar la respuesta no lineal a partir de una determinada intensidad, cobra una importancia fundamental la participación de lo que se conoce como "comando central".

El comando central no es una entidad que se pueda localizar anatómicamente, sino una realidad funcional que trasciende a la cuestión meramente morfológica. Evidencias experimentales en animales parecen localizar el comando central en el hipotálamo, sobre todo en lo que respecta al control cardiovascular y respiratorio. Esta entidad funcional tendría dos funciones: 1) anticipar la respuesta, como se demuestra por ejemplo en cualquier prueba de esfuerzo por el aumento de la frecuencia cardíaca, y 2) intervenir en el control de la respuesta una vez que se han producido los primeros ajustes. No se sabe si la información, desde el punto de vista de codificación de la multiplicidad de la señal, se procesa por el comando central. En la Figura 84.12 se ha representado el comando central en un nivel jerárquico superior, para resaltar su relevancia en el control. La retroalimentación central, que proviene del sistema cardiorrespiratorio, y la retroalimentación periférica, que procede principalmente del músculo, estarían en un plano inferior, lo que indudablemente es discutible.

La participación cuantitativa y cualitativa de los mecanismos de retroalimentación (central y periférica) no debe entenderse como mecanismos contrapuestos sino complementarios. En efecto, el comando central y los reflejos originados en receptores musculares y de órganos (corazón, aparato respiratorio) tienen el mismo sentido, pero efectos desiguales: se ha demostrado que el comando central sería más operativo en la liberación del sistema nervioso parasimpático sobre el nodo sinusal, pero tendría una menor activación simpática. No obstante, cuando se bloquea la acción del comando central o se controlan los efectos de éste (mediante la inyección localizada con curare) sobre el sistema nervioso vegetativo, se comprueban variaciones de la respuesta de la FC y la PA, indicando que también ejerce una función sobre el sistema simpático.

Finalmente, por qué se abandona el ejercicio cuando se alcanza una determinada intensidad, si *a priori* alguna de las variables plásticas, como por ejemplo la ventilación, todavía tienen margen de fluctuación. El intentar contestar a esta cuestión es de suma importancia en el alto rendimiento que se alcanza en la actualidad, donde la exigencia es cada vez mayor. Analizar las razones de la "fatiga aguda", la que se manifiesta durante el ejercicio físico intenso, escapa a los objetivos de este capítulo, por lo que simplemente se esbozará.

Como anteriormente se ha señalado, el rango de fluctuación de las variables plásticas (gasto cardíaco y ventilación) permite atender precisamente al mantenimiento de las variables rígidas (osmolaridad, concentración de hidrogeniones y de sustratos). Por ejemplo, cuando se realiza un ejercicio a una intensidad fija durante un tiempo prolongado, se observa que la concentración de glucosa en sangre se mantiene constante. Así mismo, la concentración de protones permanece estable en la mayor parte de una prueba de esfuerzo máxima, y únicamente desciende a partir de una determinada intensidad, cuando el organismo pierde su capacidad de respuesta al estado de acidosis metabólica.

BIBLIOGRAFÍA

Calderón FJ, Benito PJ. Ergoespirometría: paradigma del análisis de la respuesta integrada al ejercicio dinámico. *Selección 10* 2001; (1):21-36.

Calderón FJ, Benito PJ, García A. (2002). Aplicación práctica de las pruebas de esfuerzo. *Selección 11* 2002; (4): 202-209.

Calderón FJ, Jiménez J. (1996). La función ventricular del corazón entrenado. Parte I: función sistólica. *Selección 1* 1996; 23-41.

Calderón Montero FJ, Jiménez Borreguero J. La función ventricular del corazón entrenado. Parte II: función diastólica. *Selección 5* 1996; (3).

Chicharro JL, Legido JC. *Umbral Anaerobio. Bases fisiológicas y aplicaciones* 1ª ed. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana 1991.

Espinosa JS, Sanchéz-Lafuente C. *Prueba de Esfuerzo Cardíaca Respiratoria y deportiva* 1ª ed. Barcelona, Edika Med, 2001.

Eston R, Reilly T. *Kinanthropometry and exercise physiology laboratory manual* Vol 2: Exercise Physiology Tests, procedures and data. London E, Spon FN 2001.

Hargreaves M. *Exercise metabolism*. Champaign, Illinois, Human Kinetics 1995.

Janicki JS, Robothem JL, Wise RA. Cardiac output during exercise: contributions of the cardiac, circulatory and respiratory systems, *Handbook of physiology. Section 12. Exercise: regulation and integration of multiple systems* 1996.

Jerome A, Lewis Adams DMA, Fregosi RF, Gallager CG, Guz A, Johnson BD, Powers SK. Airway, lung and respiratory muscle function during exercise, *Handbook of physiology. Section 12. Exercise: regulation and integration of multiple systems* 1996.

Johnson RL, George J, Heigenhauser J F, Hsia CCW, Jones NL, Wagner PD. Determinants of gas exchange and acid-base balance during exercise, *Handbook of physiology. Section 12. Exercise: regulation and integration of multiple systems* 1996.

Keul J, Doll E, Keppler D, Freiburg I Br.*Energy metabolism of human muscle* Vol. 7 1972.

Laughlin MH, Duncker DJ, Bache RJ. Control of blood flow to cardiac and skeletal muscle during exercise, *Handbook of physiology. Section 12. Exercise: regulation and integration of multiple systems* 1996.

McMurray RG, Hackney AC. *Endocrine responses to exercise and training*. Philadelphia, Lippincott williams & Wilkins 2000.

Newsholme EA. *Bioquímica médica*. Interamericana, 1986.

Pelliccia A, Maron B J, Spataro A, Proschan M A, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991; 324(5):295-301.

Powers KS, Howley TE. *Exercise physiology: theory and application to fitness and performance*. Boston, McGraw Hill, 2001.

Rowell LB, Kellogg DL Jr. Integration of cardiovascular control systems in dynamic exercise, *Handbook of physiology. Section 12. Exercise: regulation and integration of multiple systems* 1996.

Rowell LB, Shepherd JT. *Handbook of physiology. Section 12. Exercise: regulation and integration of multiple systems*. New York, Oxford University Press, 1996.

Sale DG. Influence of exercise and training on motor unit activation. *Exerc Sport Sci Rev* 1987; 15: 95-151.

Viru A. *Hormones in muscular activity. Adaptative effects of hormones in exercise* Vol. 2. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1985a.

Viru A. *Hormones in muscular activity. Hormonal esemble in exercise* Vol. 1. Boca Raton , Florida, CRC Press, 1985b.

Wasserman K, Hansen J E, Sue DY, Whipp B J, Casaburi R. *Principles os exercise testing and interpretation* 2ª ed. Phyladelphia, Lea & Febiger, 1994.

Wasserman K, Whipp B J, Casaburi R. Respiratory control during exercise. In: Geiger SR, (ed.). *Handbook of physiology. The Respiratory System*. Bethesda, MA, American Physiological Society, 1986;595-618.

Capítulo 85

Estrés

Asunción López-Calderón Barreda

- Introducción
- Vías aferentes
- Sistema nervioso autónomo y médula suprarrenal
- Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal
- Otras respuestas endocrinas
- Sistema cardiovascular y función renal
- Metabolismo
- Ingesta y tracto gastrointestinal
- Inmunidad
- Reproducción
- Nocicepción
- Ansiedad y depresión
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Las funciones del organismo transcurren normalmente de forma ordenada y controlada, dentro de un sistema más o menos estable que Claude Bernard definió como medio interno y que posibilita la vida libre e independiente del medio exterior. Cannon introdujo en 1929 el término homeostasis, definido como el conjunto de procesos que tienden a mantener el medio interno estable, en contra de los estímulos ambientales que tienden a desestabilizarlo. Si se producen situaciones que hacen peligrar la existencia del individuo, éste se puede oponer a ellas mediante la lucha con el agresor o la huida. Esto requiere la puesta en marcha de mecanismos homeostáticos, entre los que Cannon asignó un papel preponderante al sistema nervioso autónomo y a la médula suprarrenal. Posteriormente, en 1936, Selye describió el "síndrome general de adaptación", o conjunto de cambios orgánicos que entran en juego en respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos. En dicha respuesta incluyó: aumento del tamaño de las suprarrenales, involución del timo, disminución de la masa de los órganos linfoides y úlceras gastrointestinales. Selye atribuyó un papel preponderante en el estrés a los glucocorticoides secretados por la corteza suprarrenal.

La palabra estrés se utiliza para indicar la respuesta del organismo, y al estímulo o agente nocivo lo denominamos "estresante". Una situación estresante no tiene que ser necesariamente ingrata, puede tratarse también de una alegría o un goce intenso. Tampoco hay que pensar que el estrés siempre produce daño; una actividad relativamente normal como un partido de fútbol puede producir un estrés considerable sin causar efectos deletéreos. Según Selye la ausencia completa de estrés supone la muerte.

Un concepto crucial en la teoría del estrés es que la respuesta no es específica, es decir, estímulos de naturaleza muy distinta inducen una misma respuesta. El ejecutivo que está sujeto a una presión constante de sus clientes, el controlador aéreo que sabe que un momento de distracción puede poner en peligro cientos de vidas, el atleta que quiere ganar desesperadamente el campeonato, todos están sometidos a estrés. Los problemas que afrontan son totalmente diferentes, pero el organismo responde de un modo estereotipado con la misma respuesta fisiológica.

La respuesta al estrés, aunque no es específica, depende de varios factores, como la intensidad del estímulo, su duración, su predicción y su control. Es más, un mismo estímulo estresante produce diferentes respuestas en dos individuos, o incluso en el mismo individuo en distintas ocasiones. Esto se debe a que la reacción de estrés depende de la valoración que la persona tiene de sus propios recursos para afrontar la situación estresante. Otro factor que influye en la variabilidad entre los distintos individuos es la personalidad, ya que según sea ésta puede variar la percepción del estímulo estresante.

Los estímulos estresantes incluyen cambios del medio interno (lesión tisular, hipoglucemia, hemorragia, infección, etc.), del medio externo (frío, calor, agresión, etc.), alteraciones psicológicas (miedo, rabia, ansiedad, sorpresa, etc.) o la combinación de varios estímulos como puede ser por ejemplo agresión, lesión tisular, dolor y ansiedad.

El estrés da lugar a una serie de ajustes a largo o corto plazo en los sistemas neuroendocrino, nervioso, cardiovascular e inmunitario, y el metabolismo, que permiten al individuo adaptarse a una serie de estímulos tanto físicos como psicológicos. Las funciones fisiológicas, como la inflamación, la digestión, la reproducción y el crecimiento, se inhiben manteniéndose en estado de latencia, ya que no suponen un beneficio a corto plazo y no son esenciales para la supervivencia. Cuando la intensidad o la duración del estímulo excede ciertos límites se pueden llegar a producir cambios patológicos o exacerbar enfermedades ya existentes como hipertensión, úlceras gástricas y alteraciones neurológicas.

La respuesta inmediata al estrés se encuentra mediada por el hipotálamo y el sistema nervioso autónomo, y ocasiona: aumento de la glucemia, de la frecuencia y fuerza de contracción cardíacas, aumento del flujo sanguíneo en el músculo esquelético, vasoconstricción esplénica, aumento del número de eritrocitos circulantes, dilatación pupilar, dilatación bronquial y aumento de la capacidad respiratoria. Estos cambios aseguran la perfusión sanguínea a los órganos vitales como el corazón y el cerebro, así como al pulmón y el músculo esquelético, lo que les provee de oxígeno y glucosa. Si el estímulo persiste se ponen en marcha otros sistemas de respuesta a más largo plazo, entre los que destaca el aumento de la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal. Los glucocorticoides refuerzan las acciones del sistema nervioso simpático sobre el sistema circulatorio y contribuyen a mantener los niveles de glucosa en sangre ante una situación de emergencia. La respuesta de la médula y la corteza suprarrenal al estrés sin duda constituye una ventaja evolutiva, puesto que los animales adrenalectomizados mueren al aplicarles un estímulo estresante de cierta intensidad, manifestando hipotensión e hipoglucemia, por lo que la incapacidad de responder adecuadamente al estrés puede ser muy perjudicial.

VÍAS AFERENTES

La respuesta neuroendocrina al estrés está mediada por múltiples vías. Por ejemplo, la respuesta al estrés quirúrgico se inicia por tres factores fundamentales, percepción, pérdida del líquido extracelular y daño tisular. En este caso, la respuesta de estrés se generaría en la corteza cerebral (ansiedad ante la operación), los tejidos lesionados (activación de las vías nociceptivas) y receptores de volumen del líquido extracelular.

Los estímulos emocionales, como pueden ser la ansiedad experimentada por los deportistas antes de comenzar la competición, por los estudiantes durante la preparación de exámenes o por los pacientes durante los preparativos preoperatorios, se generarían en la corteza límbica. Aunque el grado de ansiedad o malestar depende en gran medida de la personalidad del individuo, se ha observado una correlación muy buena entre el grado de

ansiedad experimentado y el aumento del cortisol plasmático. La novedad y lo imprevisible de la situación son factores determinantes de la magnitud de la respuesta.

En el estrés quirúrgico, la lesión tisular activa las vías nociceptivas, así como las respuestas inmunitaria e inflamatoria. La percepción consciente del dolor no es necesaria para desencadenar la respuesta al estrés, puesto que en los pacientes anestesiados se produce un aumento de la concentración plasmática de ACTH y cortisol nada más producirse la incisión. Durante la cirugía, la estimulación del sistema simpático suprarrenal estaría llevada a cabo por las fibras sensoriales enteroceptivas. a las que se unen después las nociceptivas, ya que se ha comprobado que el bloqueo de las fibras aferentes primarias nociceptivas mediante la administración epidural de morfina produce analgesia, pero no suprime el aumento del cortisol plasmático. La activación del sistema inmunitario a su vez también estimula la secreción tanto del eje suprarrenal como de las catecolaminas plasmáticas. Entre todos los mediadores inmunitarios, la interleuquina 1, la interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) activan ambos sistemas. Por último, la pérdida de líquido corporal actúa sobre los barorreceptores auriculares.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y MÉDULA SUPRARRENAL

La liberación inicial de catecolaminas durante el estrés produce una disminución de las mismas en los tejidos (médula suprarrenal, corazón, cerebro, etc.), seguida de un aumento de su síntesis por encima de los valores basales. Si el estrés se mantiene, se observa un aumento del contenido tisular de catecolaminas y de sus niveles plasmáticos; esto hace que exista una mayor reserva y capacidad secretora.

El estrés crónico, aunque no disminuye la respuesta del sistema simpático-adrenomedular, hace a los tejidos menos sensibles a la acción de las catecolaminas. Esta menor respuesta a las acciones presoras de las catecolaminas se debe a una desensibilización de sus receptores. Durante el estrés crónico se ha observado una disminución del número de receptores betaadrenérgicos en el corazón, bazo, hipotálamo y tronco del encéfalo y de los receptores alfaadrenérgicos en el corazón, correlacionados con la disminución de la respuesta vascular. Cuando cesa el estímulo estresante se produce una recuperación de los receptores. Estos mecanismos atenúan la respuesta cardiovascular, aunque los niveles plasmáticos de catecolaminas sigan aumentados.

El sistema nervioso autónomo constituye la rama eferente de muchas respuestas homeostáticas reflejas. La actividad de estas neuronas se encuentra regulada tanto por la inervación local aferente, como por fibras descendentes del tronco encefálico, que a su vez se encuentran controladas por fibras descendentes de centros superiores como la corteza cerebral, el sistema límbico y el hipotálamo (véase el Capítulo 8).

En todas las situaciones de estrés, la activación del sistema simpático-adrenomedular parece encontrarse coordinada con el sistema nervioso parasimpático, el eje suprarrenal y diversos neuropéptidos (Fig. 85.1). Aunque probablemente sea el hipotálamo el centro que desencadena la respuesta global al estrés, se sabe muy poco de dicha coordinación, porque tradicionalmente se han estudiado por separado los distintos componentes. En el núcleo paraventricular del hipotálamo existen neuronas parvocelulares que contienen CRH y proyectan sus axones al tronco del encéfalo, al núcleo del tracto solitario, al núcleo dorsomotor y a la médula espinal. La CRH y sus receptores por lo tanto se localizan en el sistema nervioso central en estructuras relacionadas con el control del sistema nervioso autónomo. El papel de la CRH en la respuesta simpática al estrés es evidente: se ha comprobado que los antagonistas de la CRH inhiben no sólo el aumento de los niveles plasmáticos de los glucocorticoides, sino también los de adrenalina en respuesta a la hipoglucemia insulínica.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-SUPRARRENAL

La duración e intensidad de la respuesta del eje suprarrenal al estrés depende del grado de estimulación. Por ejemplo, en los estudiantes un examen oral produce un aumento de los niveles plasmáticos de cortisol que finaliza al terminar el examen. Después de un traumatismo accidental moderado, el cortisol plasmático se encuentra aumentado durante 1 ó 2 días. Sin embargo, en los pacientes con lesiones grandes por quemaduras el aumento del cortisol plasmático puede persistir hasta dos semanas. Durante estos períodos en los que está aumentada la secreción de cortisol, los ritmos circadianos del eje suprarrenal están suprimidos y la retroalimentación negativa ejercida por los glucocorticoides prácticamente ausente. Tras un estímulo estresante se puede producir un aumento de la secreción de ACTH, aunque los niveles de cortisol estén altos previamente. Sin embargo, no todos los estímulos estresantes son capaces de suprimir el efecto inhibidor de los glucocorticoides: algunos estímulos como la hemorragia o la laparotomía son relativamente insensibles, mientras que otros como la hipoglucemia insulínica, la hipoxia o la anestesia etérea son extremadamente sensibles al efecto inhibidor de los glucocorticoides, y no desencadenan respuesta del eje suprarrenal si previamente los niveles de cortisol estaban muy altos.

Aunque sería de esperar que la acción inhibidora de los glucocorticoides limitara la respuesta del eje suprarrenal a una situación estresante prolongada, no suele ocurrir. Esto podría ser debido al hecho de que el estrés crónico activa la unidad hipotálamo-hipofisaria, a la vez que disminuye su sensibilidad a la retroalimentación negativa ejercida por los glucocorticoides. Además, el estrés crónico aumenta la sensibilidad de la corteza suprarrenal a la ACTH. De esta manera se puede mantener una secreción

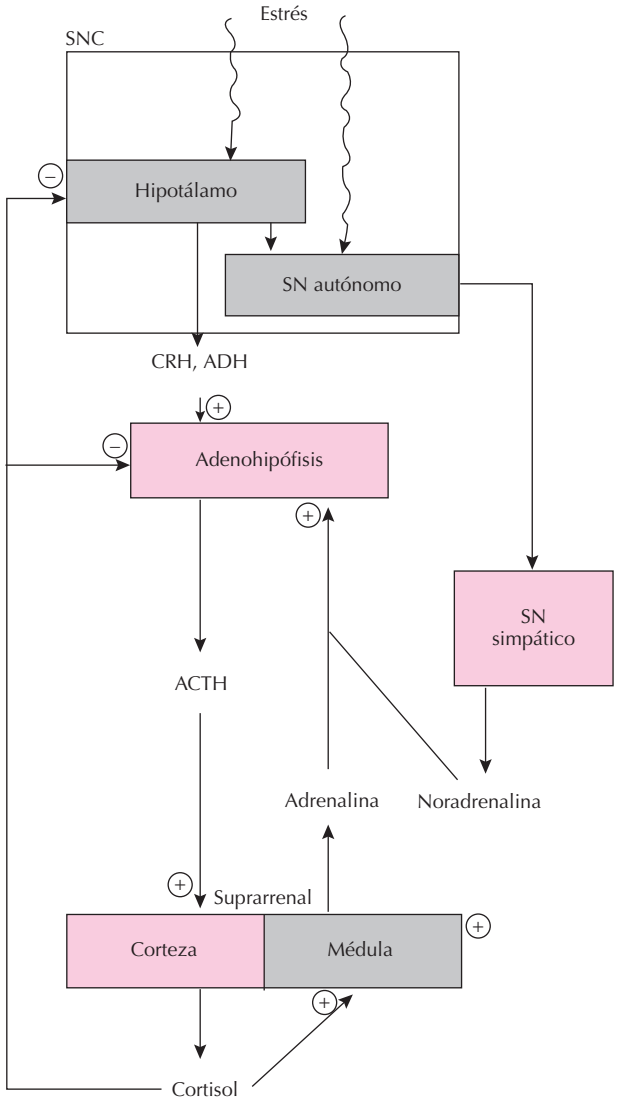


Figura 85.1. Interacción entre el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y el sistema simpático-adrenomedular.

aumentada de CRH, ACTH y cortisol durante todo el período de estrés.

La vía final común de la respuesta a una gran variedad de estímulos estresantes es la liberación hipofisaria de ACTH. A nivel hipofisario activan la secreción de ACTH diversas hormonas hipotalámicas (CRH y ADH) y factores periféricos (catecolaminas e interleuquinas). Por ello, aunque la CRH es el componente hipotalámico esencial en el control de la secreción de ACTH, la información de los distintos estímulos puede ser transferida a la hipófisis por otras hormonas (Fig. 85.1). Asimismo, durante algunos tipos de estrés las señales de origen periférico también pueden estimular directamente la secreción hipofisaria de ACTH, como es el caso de las catecolaminas periféricas y las interleuquinas. La naturaleza multimolecular de todos los factores que estimulan la secreción hipofisaria de ACTH nos indica lo sensible y finamente que está regulada la secreción de ACTH en respuesta a una gran variedad de estímulos diferentes. Dependiendo del estrés experimentado, los distintos factores solos o en combinación estimulan la secreción de ACTH.

OTRAS RESPUESTAS ENDOCRINAS

Además del sistema nervioso autónomo y del eje suprarrenal, el estrés da lugar a modificaciones en la secreción de muchas hormonas y neuropéptidos. Estas respuestas, aunque numerosas, no se realizan de una manera desorganizada, sino que contribuyen a los ajustes metabólicos y circulatorios mencionados anteriormente.

La betaendorfina sintetizada en las células corticotropas se libera junto con la ACTH durante el estrés. El papel fisiológico de los péptidos opiáceos periféricos no se conoce muy bien, aunque se ha sugerido que podrían desempeñar un papel importante precisamente en las situaciones de estrés. El aumento de la secreción de los opiáceos durante el estrés podría producir analgesia, hipertermia, hipoventilación, hipotensión y disminución del gasto cardíaco.

La respuesta de algunas hormonas durante el estrés es bifásica, como es el caso de la prolactina, hormona muy sensible al estrés, cuya secreción aumenta en los primeros momentos de estrés para luego alcanzar unos niveles plasmáticos normales. Si el estrés es de gran intensidad y crónico, disminuye su secreción por debajo de los valores basales. La dinámica de la secreción de testosterona es parecida: aumenta durante el estrés agudo, aumento al que se ha atribuido un papel en el comportamiento agresivo, y disminuye durante el estrés crónico. Igualmente, la secreción de GH durante el estrés es bifásica en los primates, aumentando en un principio y disminuyendo en el estrés crónico. El estrés crónico produce un retraso del crecimiento que se asocia con disminución de la secreción de GH, IGF-1 y con el aumento de la de cortisol.

SISTEMA CARDIOVASCULAR Y FUNCIÓN RENAL

La respuesta circulatoria global consiste en un aumento del gasto cardíaco y una redistribución del flujo sanguíneo, para preservar las funciones cerebral y cardíaca. En el corazón se produce taquicardia y aumento de la conducción y contractilidad, por lo que aumenta el gasto cardíaco. Aumenta el flujo sanguíneo en el miocardio y en el músculo esquelético, mientras que disminuyen el flujo sanguíneo renal, el esplácnico y el cutáneo. Estos cambios se deben a un aumento del tono simpático, a una disminución del tono vagal y a la inhibición temporal del reflejo mediado por los barorreceptores arteriales.

Los efectos globales del estrés sobre el riñón se deben a la acción combinada de hormonas periféricas, sistema nervioso autónomo y neuropéptidos. Su fin primordial es

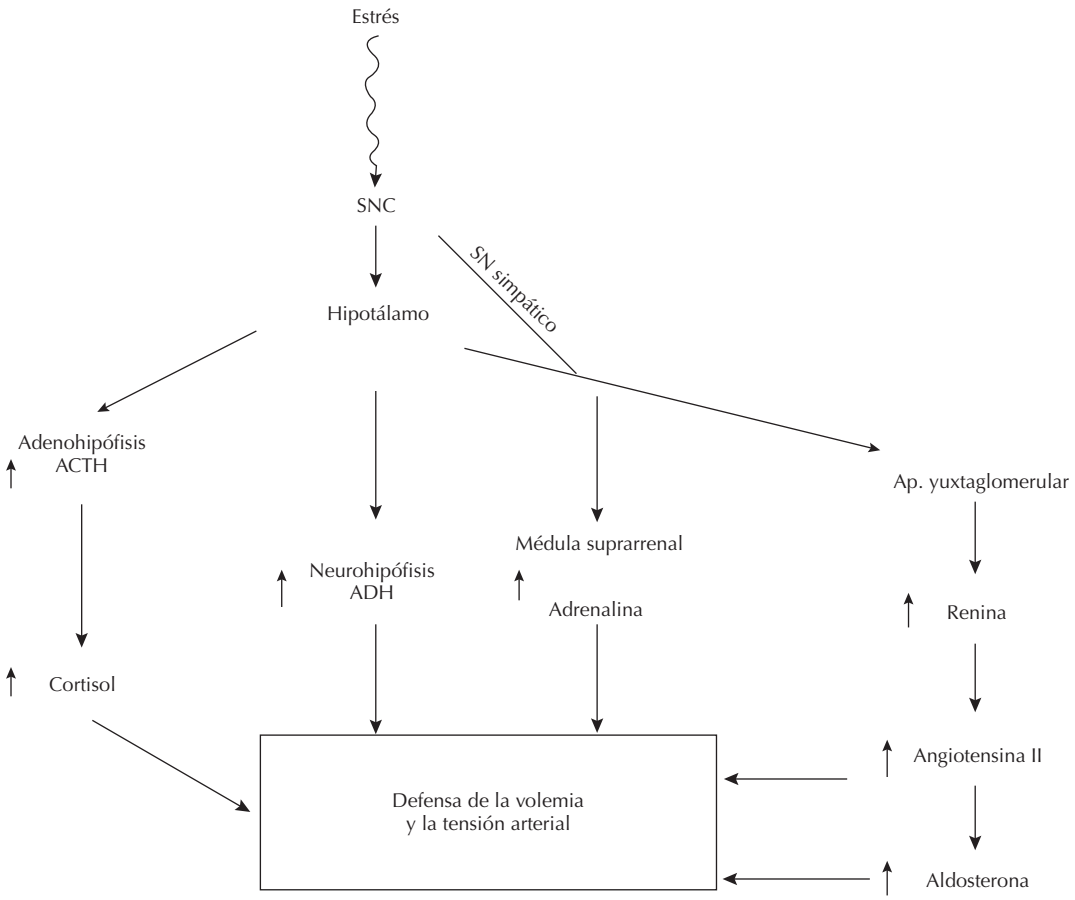


Figura 85.2. Respuesta cardiovascular y renal al estrés.

preservar el volumen del líquido extracelular, y por lo tanto la volemia, para mantener el flujo sanguíneo en los órganos prioritarios. El aumento del tono simpático renal disminuye el flujo sanguíneo renal y por lo tanto disminuye la filtración glomerular. Por otro lado la activación de los receptores betaadrenérgicos estimula la secreción de renina y la producción de angiotensina II y aldosterona. A su vez, la angiotensina amplifica la respuesta presora y la aldosterona contribuye a la retención de sodio y a la expansión del volumen del líquido extracelular (Fig. 85.2). A la conservación del líquido extracelular también contribuye el aumento de la secreción de ADH por la neurohipofisis y de la angiotensina II central, que está involucrada en los mecanismos centrales productores de la sensación de sed.

El significado fisiológico de todas estas respuestas a nivel renal no está claro, puesto que estas respuestas son breves y no parecen modificar significativamente el equilibrio hidroelectrolítico. Se ha sugerido que el aumento de la secreción de cortisol podría en parte neutralizar estos cambios. El cortisol inhibe la secreción de ADH y aumenta la filtración glomerular, lo que de alguna manera contribuiría a promover la excreción renal de agua.

Durante el estrés deben activarse mecanismos hipotensores, puesto que los animales adrenalectomizados mueren al sufrir un estrés de gran intensidad manifestando, entre otros síntomas, hipotensión. Esto podría deberse en parte a la activación de los opioides endógenos. La administración de un antagonista opiáceo, la naloxona, en situación basal no tiene apenas ningún efecto sobre el sistema cardiovascular. Sin embargo, la administración de naloxona bloquea diversas respuestas al estrés. En las ratas estresadas se observa un aumento de la presión arterial, que retorna a los valores normales cuando el estímulo va desapareciendo. La administración de naloxona retarda considerablemente la restauración de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Los opioides, por lo tanto, parecen ser unos moduladores importantes de la función simpático-adrenomedular. Durante una situación basal sería un sistema quiescente, e intervendría en las situaciones de estrés, previniendo una respuesta de estrés desmesurada que podría ser contraproducente para el organismo.

La activación simpático-adrenomedular, cuando se mantiene de manera crónica, puede producir hipertrofia cardíaca y acelerar la aterosclerosis, con el consiguiente riesgo de muerte por trastornos cardiovasculares. En los

monos se ha visto que los que responden con mayor incremento de la frecuencia cardíaca tienen un mayor grado de aterosclerosis en la arteria coronaria que aquellos monos cuya respuesta es menor. Los niveles plasmáticos altos de cortisol también están muy relacionados con la aterosclerosis coronaria. Por tanto, el estrés muy repetido puede acelerar el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Se ha visto que las arterias coronarias con isquemia crónica ante una situación de estrés en lugar de experimentar vasodilatación y aumento del flujo coronario sufren vasoconstricción. Esta respuesta tan perjudicial en las situaciones de estrés parece deberse a la pérdida de la capacidad de generar sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina o el óxido nítrico, y a la producción de mayor cantidad de factores vasoconstrictores del tipo de la endotelina y serotonina.

METABOLISMO

La activación del sistema simpático-adrenomedular durante el estrés produce un descenso de la secreción de insulina y un aumento de la de glucagón. El aumento posterior de los niveles circulantes de cortisol estimula también la secreción de glucagón. Por lo tanto, durante el estrés se produce un descenso de la secreción de insulina y un aumento de las hormonas contrarreguladoras (adrenalina, cortisol, glucagón y GH), lo que da lugar a la movilización de las grasas y proteínas para la formación hepática de glucosa. En el hígado aumentan la gluconeogénesis y la glucogenólisis (Fig. 85.3). Al disminuir la entrada de glucosa en las células periféricas, la glucosa queda disponible para ser utilizada por los órganos prioritarios, el corazón y el encéfalo.

INGESTA Y TRACTO GASTROINTESTINAL

En las situaciones de estrés tanto la ingesta como la digestión se inhiben. Este primer efecto se debe, en parte, a la CRH, que es un potente anorexígeno y también a la leptina que aumenta durante el estrés.

El estrés produce disminución de la secreción ácida y de la barrera mucosogástrica protectora, de la motilidad y del vaciamiento gástricos, así como de la motilidad y del tránsito en el intestino delgado. Sin embargo, aumenta el tránsito en el intestino grueso y la defecación. Estos cambios se deben a la disminución del tono parasimpático y al aumento del simpático, que a su vez disminuye el flujo sanguíneo en el tracto gastrointestinal.

Cuando el estrés es prolongado se producen úlceras gastrointestinales, debido a alteraciones en la secreción y motilidad gastrointestinales. Estas alteraciones son el resultado de la combinación de muchos factores, entre los que destacan el sistema nervioso autónomo, los glucocorticoides y diversos neuropéptidos.

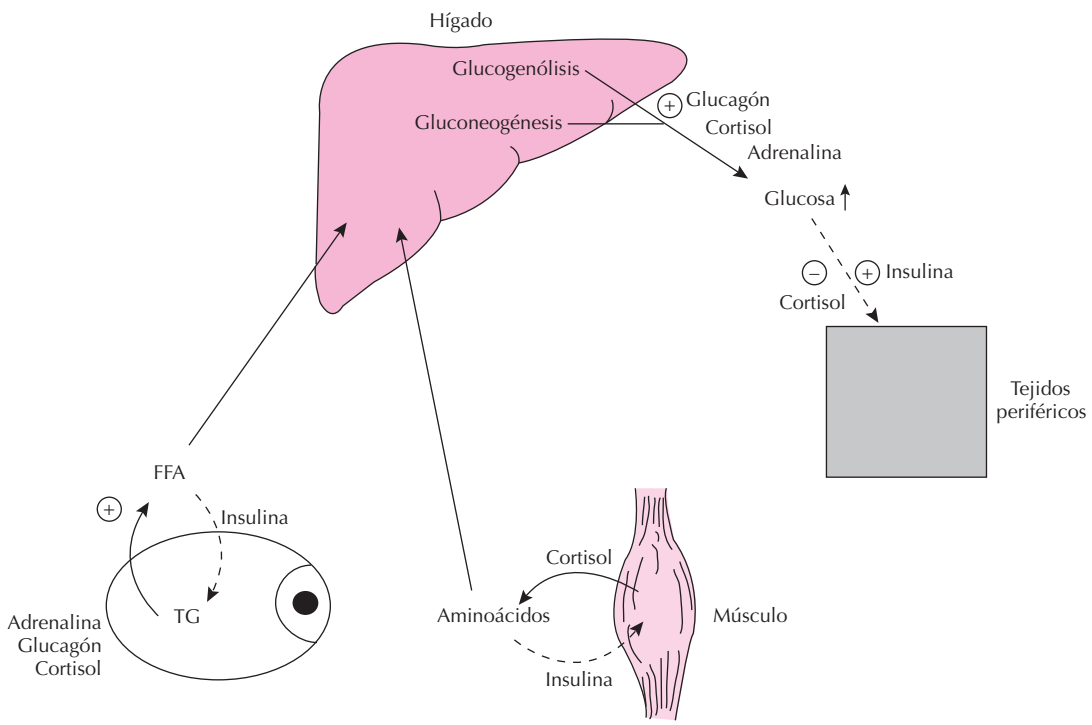


Figura 85.3. Respuesta metabólica al estrés. Al disminuir la secreción de insulina y aumentar la de adrenalina, cortisol y glucagón, se produce un aumento de la movilización de las reservas energéticas existentes en el tejido adiposo y músculo, para proveer de sustratos y aumentar la producción hepática de glucosa. FFA = ácidos grasos libres.

INMUNIDAD

Desde 1936, cuando Selye describió el síndrome general de adaptación, se sabe que el estrés crónico produce atrofia del timo e involución de los órganos linfoides. Posteriormente se ha observado que el estrés psicológico y las enfermedades mentales en el ser humano potencian el desarrollo de enfermedades de tipo tumoral o infeccioso. En los animales de experimentación el estrés crónico aumenta la mortalidad de los animales infectados con virus y disminuye el rechazo de transplantes. Por lo que actualmente está bastante claro el efecto inmunosupresor del estrés crónico.

Las acciones inmunosupresoras de los glucocorticoides se conocen desde hace tiempo (véase Capítulo 73). Clásicamente los efectos del estrés sobre la inmunidad han sido atribuidos al aumento de la secreción de glucocorticoides que se produce en dichas situaciones. Sin embargo, la respuesta neuroendocrina al estrés es muy amplia y comprende modificaciones de diversas hormonas y neuropéptidos, los cuales a su vez también son potenciales moduladores del sistema inmunitario. Esto ha quedado claro en los experimentos realizados en animales adrenalectomizados, en los cuales se observa una inhibición de la proliferación de los linfocitos. Esto indica que la inmunosupresión inducida por el estrés es un proceso que comprende distintos mecanismos.

Los leucocitos poseen receptores para diversas hormonas, entre las que se incluyen: catecolaminas, GH, PRL, ACTH y otros péptidos derivados de la proopiomelanocortina y las catecolaminas. Aunque la PRL y la GH poseen acciones inmunoestimulantes, las hormonas relacionadas con el eje simpático-adrenal, catecolaminas y glucocorticoides, tienen acciones netamente inmunosupresoras. En las situaciones de estrés crónico se produce un aumento de la secreción suprarrenal de catecolaminas y glucocorticoides, mientras que la secreción de GH y PRL disminuye. Es decir, hay un aumento de la secreción de las hormonas inmunosupresoras y una disminución de las hormonas con acción inmunoestimulante, lo cual nos ayuda a comprender el efecto global inmunosupresor del estrés crónico (Fig. 85.4).

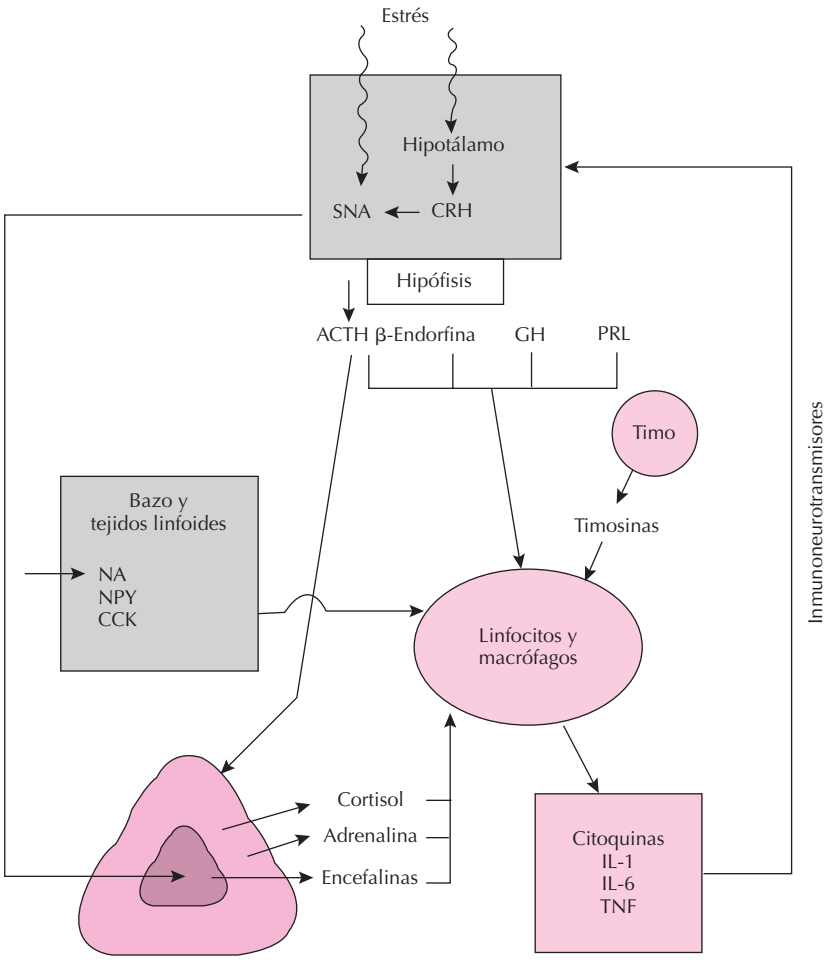


Figura 85.4. Comunicación bidireccional entre los sistemas neuroendocrino e inmunitario. El estrés y la CRH modifican el sistema nervioso simpático y la secreción de ACTH, GH, PRL y cortisol que modulan la actividad del sistema inmunitario. El sistema nervioso simpático también modula la inmunidad en el bazo y otros órganos linfoides directamente o a través de las hormonas secretadas por la médula suprarrenal. Finalmente, las citoquinas liberadas por las células inmunitarias modifican la actividad del sistema neuroendocrino.

El estrés disminuye la respuesta a las vacunas, exacerba las infecciones de origen viral y bacteriano, disminuye la cicatrización de las heridas y altera el desarrollo de las enfermedades autoinmunitarias. Esto se debe a que las hormonas de estrés inhiben el tráfico de los neutrófilos, macrófagos, células presentadoras de los antígenos, células NK y linfocitos. También inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias necesarias para la respuesta inmunitaria y deterioran la función efectora de los macrófagos, de las células NK y de los linfocitos.

La respuesta del sistema inmunitario ante una agresión no sólo da lugar a los procesos fisiológicos encaminados a eliminar al agente invasor, sino que también estimula la secreción del eje suprarrenal y el sistema simpático-adrenomedular, siendo de hecho uno de los modelos utilizados para estudiar la respuesta neuroendocrina al estrés. De este modo existe una comunicación bidireccional entre el sistema neuroendocrino y el inmunitario (Fig. 85.4). La interleuquina-1 (IL-1), la IL-6 y el TNFα son mensajeros muy importantes en la comunicación entre ambos sistemas. Además de su papel central en la inflamación e inmunidad, la IL-1 aumenta la secreción de CRH, ACTH, glucocorticoides y catecolaminas periféricas, habiéndose localizado neuronas en el hipotálamo con receptores específicos para IL-1. A su vez el aumento de la secreción de catecolaminas y glucocorticoides modula y disminuye la respuesta inflamatoria e inmunitaria para que esta no sea excesiva. Si la situación de estrés se hace crónica, la inhibición del sistema inmunitario afectará negativamente las enfermedades infecciosas, tumorales o autoinmunitarias.

REPRODUCCIÓN

El estrés tiene un efecto inhibidor en ambos sexos. En la mujer los traumatismos producen un descenso tanto de la secreción de estradiol, como de gonadotropinas. También se han observado alteraciones en el eje reproductor producidas por el ejercicio de alta intensidad. En las deportistas femeninas se han descrito ciclos anovulatorios, con un acortamiento de la fase luteínica y amenorrea, mientras se preparan para un maratón. Estas alteraciones en el ciclo menstrual dependen de varios factores, como la rapidez con la que se va incrementando el ejercicio, la distancia o la duración del mismo, y la pérdida de peso durante los entrenamientos.

En las gimnastas femeninas también se ha observado un retraso en la aparición de la pubertad y un alto índice de amenorreas. Todos estos cambios se correlacionan con una disminución de los niveles plasmáticos de estradiol, progesterona, prolactina y gonadotropinas, y un aumento de los de cortisol. El origen de las alteraciones en el ciclo reproductor parece deberse a modificaciones en la secreción pulsátil hipotalámica de LHRH.

El estrés prolongado de una cierta intensidad, como puede ser por ejemplo una intervención quirúrgica, produce en el varón una disminución de los niveles plasmáticos de testosterona, que puede persistir durante unos pocos días. En el caso de los pacientes con quemaduras este descenso se llega a mantener durante varias semanas. La secreción hipofisaria de LH puede estar disminuida o normal, dependiendo de la intensidad del estímulo. También se ha descrito un descenso de los niveles plasmáticos de testosterona en otras situaciones de estrés, como la preparación de exámenes que entrañan dificultad, durante la simulación de un combate en soldados o durante el ejercicio físico de gran intensidad.

La secreción de las hormonas gonadales, estradiol o testosterona, es más sensible al estrés que la de las gonadotropinas, y parece inhibirse, entre otras causas, por el aumento de los glucocorticoides. Cuando aumenta la intensidad del estímulo estresante, se produce una disminución de los niveles plasmáticos de gonadotropinas, debido a una inhibición de la secreción hipotalámica de LHRH. Entre los posibles factores que inhiben la secreción hipotalámica de LHRH se encuentra la CRH (Fig. 85.5).

NOCICEPCIÓN

Los soldados en las batallas o los atletas durante una competición pueden sufrir heridas considerables sin sentir dolor. En los animales de experimentación, la exposición a un estímulo estresante produce analgesia que puede durar hasta unas dos horas dependiendo del tipo e intensidad del estímulo. La analgesia no se produce únicamente por estímulos que activan las vías nociceptivas, puesto que estímulos como el ejercicio físico de gran intensidad, la hipoglucemia insulínica, el ayuno, el estrés psicológico y la estimulación vaginal también inducen analgesia.

Parecen existir diversos mecanismos analgésicos inducidos por el estrés, cuya activación depende de la intensidad y duración del estrés así como de la región del organismo que se estimule. Aunque en un principio se pensó que la analgesia inducida por el estrés se debía a una vía opiácea, posteriormente se comprobó que algunos tipos de analgesia eran dependientes de opioides, mientras que otros no. Parece ser que cuando el estrés es de corta duración se produce analgesia no mediada por opioides, mientras que cuando aumenta la intensidad del estímulo o su duración, se produce analgesia mediada por opioides. Es decir que ambos tipos de analgesia aparecen en sucesión, primero la no mediada por opioides seguida por otra más intensa y prolongada dependiente de opioides. Cuando se inhibe la analgesia mediada por opioides mediante la administración de antagonistas, se potencia la analgesia no mediada por opioides. De esta manera si uno de los mecanismos falla por alguna circunstancia, se preservan los otros mecanismos analgésicos.

Se ha sugerido que las encefalinas adrenomedulares y la betaendorfina hipofisaria liberadas durante el estrés serían los mediadores responsables de la analgesia. Para que realicen su acción analgésica es necesario que actúen en el sistema nervioso central, por lo que deberían atrave-

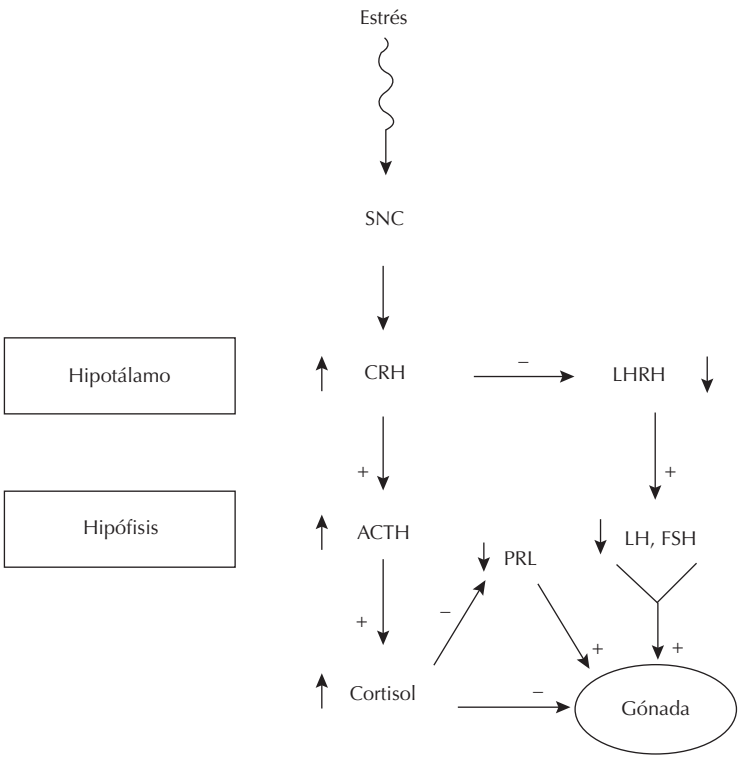


Figura 85.5. Mecanismos mediante los cuales el estrés crónico afecta al eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

sar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, no está claro que se produzca un aumento de los niveles ni de betaendorfina ni de encefalina en el líquido cefalorraquídeo durante el estrés en seres humanos, por lo que el papel de las endorfinas y encefalinas periféricas en la analgesia está por resolver.

La analgesia inducida por algunos tipos de estrés se debe a la activación de los sistemas endógenos supraespinales que modulan la transmisión de la información nociceptiva a nivel de la primera sinapsis en la médula espinal (véase el Capítulo 5). Cuando un estímulo que produce analgesia dependiente de opioides persiste de manera crónica, se observa un fenómeno de tolerancia parecido a la administración crónica de morfina.

ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

La principal respuesta psicológica al estrés es de tipo emocional. Se ha estudiado mucho la influencia del estrés en las alteraciones depresivas. De manera aguda, el estrés suele inducir sensaciones negativas como ansiedad, miedo e ira, mientras que cuando se experimenta estrés crónico predomina la respuesta depresiva. Igualmente, los animales de experimentación desarrollan un comportamiento depresivo cuando son expuestos a estímulos estresantes que no pueden controlar.

En la práctica clínica se ha observado una asociación entre la depresión y las situaciones estresantes experimentadas. Diversas enfermedades psiquiátricas, fundamentalmente la ansiedad y las alteraciones afectivas, se correlacionan con la CRH y con experiencias vitales traumáticas. En los pacientes con depresión existe una hiperactivación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal; se ha pensado que la CRH podría desempeñar un papel importante en este trastorno, ya que esta hormona tiene un efecto ansiogénico.

BIBLIOGRAFÍA

Adler N, Matthews K. Why do some people get sick and some stay well? *Annual Review of Psychology* 1994; 45:229-259.

Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science* 1984; 224:452-459.

Baillieres (ed.). *Clinical Endocrinology and Metabolism*. vol.1 n 2. Neuroendocrinology of stress. Baillière Tindall, 1987.

Breznitz S, Zinder. Molecular Biology of Stress. *UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology*. Vol. 97. Alan R Liss, Inc. 1989.

Chrousos GP. Stress basic mechanisms and clinical implications. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995; vol 771.

Collu R, Gibb W, Ducharme JR. Effects of stress on the gonadal function. *Journal of Endocrinological Investigation* 1984; 7:529-537.

Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1999; 10:359-368.

Ganong WF, Dallman MF, Roberts JL. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis revised. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987; vol. 512.

Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE. Central mechanisms of stress intregration: hieralchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2003; 24:151-180.

Hernández D, Glavin G. Neurobiology of stress ulcers. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990; vol. 597.

Kelly DD. Stress-induced analgesia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1986; vol 467.

López-Calderón A, Ariznavarreta C, Martín AI, González-Quijano MI, Tresguerres JAF. How the adrenal talks to the gonadotrope. In: *Stress and reproduction*. Sheppard KE, Boublik JH, Funder JW (eds.). Serono, Symposia Publications from Raven Press. 1992; 86:157-168.

Millán S, González-Quijano MI, Giordano M, Soto L, Martín AI, López-Calderón A. Short and long restraint differentially affect humoral and cellular immune functions. *Life Sciences* 1996; 59:1431-1422.

Moyniham JA. Mechanism of stress-induced modulation of immunity. *Brain Behavior and Immunity* 2003; 17:S11-S16.

Munck A, Guire PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Reviews* 1984; 5:25-44.

Pacak K, Palkovits M, Kopin IJ, Goldstein DS. Stress specificity of central neuroendocrine responses. Implications for stress-related disorders. *Endocrine Reviews* 2001; 22:502-548.

Padgett DA, Glasser R. How stress influences de immune response. *Trends in Immunology* 2003; 24:444-448.

Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, stimulatory and preparative actions. *Endocrine Reviews* 2000; 21:55-89.

Schatzberg AF, Nemeroff CB. *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Physiology, pathophysiology and psychiatric implicatios*. New York, Raven Press, Ltd., 1988.

Selye H. The evolution of the stress concept. *Amer Scient* 1973; 61:692-699.

Steptoe A. The links between stress and illness. *Journal of Psychosomatic Research* 1991; 35:633-644.

Stout SC, Nemeroff CB. Stress and psychiatric disorders. *Seminars in Neuroscience* 1994; 6:271-280.

Stratakis CA *et al*. Neuroendocrinology of stress: implications for growth and development. *Hormone Research* 1995; 43:162-167.

Yang EV, Glasser R. Stress-induced immunomodulation: implications for tumorogenesis. *Brain Behavior and Immunity* 2003; 17:S37-S40.

Capítulo 86

Hambre, sed y saciedad

Edmund T. Rolls y Francisco Mora Teruel

- Introducción
- Señales fisiológicas relacionadas con el control de la ingestión de alimentos
- Señales no homeostáticas
- Mecanismos cerebrales que controlan la ingestión de alimento
- Regulación del gasto energético y sus efectos sobre el control del peso corporal
- Trastornos de la ingestión de alimentos y peso corporal
- Resumen
- Mecanismos que controlan la sed y la ingestión de agua
- Estímulo de la sed inducido por depleción de agua celular
- Estímulo de la sed inducido por disminución del agua extracelular
- Regulación y control de la ingestión normal de agua por el organismo
- Mantenimiento y terminación de la ingestión de agua
- Resumen
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El peso corporal depende de la ingestión de comida y el gasto de energía producido por el organismo. La ingestión de comida es parcialmente dependiente de señales que reflejan un estado de privación fisiológica. Un ejemplo de tal situación de control homeostático es la sensación de hambre y la correspondiente ingestión de alimentos que ocurre en respuesta a una concentración baja de glucosa en plasma (hipoglucemia) o una tasa alta de utilización de este glúcido. Sin embargo, la ingestión de alimentos también depende de factores no homeostáticos, tales como, por ejemplo, el sabor de la comida y la variedad de los alimentos. Esto último se demuestra tanto en seres humanos como en animales de experimentación con los que se comprueba que ante una gran variedad de alimentos de buen aspecto y sabor se ingiere más cantidad de la que es energéticamente necesaria para el organismo.

Por otra parte, el gasto energético es dependiente de la tasa de metabolismo basal, el cual puede aumentar si se incrementa la ingestión de alimentos o disminuir durante su reducción, y con ello contribuir al mantenimiento de un peso corporal estable. Otro factor que influye de modo importante en la pérdida de energía por el organismo es el ejercicio físico.

Finalmente, hay enfermedades que están asociadas a un aumento de peso corporal (obesidad). Estas enfermedades incluyen la hipertensión y en general las enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia y otras. También la obesidad está asociada con algunos déficit de la función reproductora y con ciertos tipos de cáncer. En este capítulo se describen los diferentes controles, homeostáticos, y no homeostáticos, que controlan la ingestión de alimentos, y también los factores que influyen en la pérdida de energía por el organismo. Con ello se tendrá una visión clara de cómo se controla fisiológicamente el peso corporal, lo que permitirá entender mejor su patología.

SEÑALES FISIOLÓGICAS RELACIONADAS CON EL CONTROL DE LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS

Diferentes tipos de señales fisiológicas parecen operar como mecanismos homeostáticos para mantener una ingestión de alimentos adecuada a los cambios que ocurren en el medio interno. Entre las diferentes hipótesis que han cobrado una importancia experimental suficiente se encuentran:

La hipótesis glucostática

Estudios experimentales parecen indicar que un descenso en la disponibilidad de glucosa, como el que se produce tras inyecciones de altas dosis de insulina con la consecuente producción de hipoglucemia o tras inyecciones de un análogo no metabolizable de la glucosa, como es la 2-desoxiglucosa (2DG) (con el descenso real de consumo de glucosa por las células), puede producir hambre. Al contrario, la administración de glucosa (junto con insulina, para facilitar su transporte a las células) reduce la ingestión de alimentos en animales hambrientos. Junto a ello es interesante destacar el hecho de que, al menos en las ratas, la concentración de glucosa plasmática desciende justo antes del comienzo de la ingestión de comida y, como es bien conocido, aumenta junto con la insulina durante la ingestión de alimento. Todos estos datos sugieren que hay una serie de sistemas de control capaces de detectar las variaciones plasmáticas de glucosa, las cuales inducen a través de mecanismos cerebrales (véase más adelante) la sensación de hambre y contribuyen a la sensación de saciedad. Ésta es la hipótesis glucostática de la regulación de la ingestión de comida.

En el hipotálamo lateral hay neuronas que responden, modificando la frecuencia de potenciales de acción, a la aplicación directa de glucosa. Esto indicaría la existencia de glucorreceptores en estas neuronas y también la participación de esta área del cerebro en el control de la ingestión de alimentos. Sin embargo, neuronas de otras áreas del cerebro parecen ser todavía más sensibles a la glucosa y por tanto participar también en los circuitos cerebrales que controlan la ingestión. Tales neuronas se encuentran localizadas en el tronco del encéfalo, cerca del área postrema o el núcleo del tracto solitario. Efectivamente, microinyecciones intracerebrales directas en estas estructuras de análogos de glucosa (que impiden la utilización real de la glucosa por estas neuronas) son eficaces para inducir la ingestión de comida en animales de experimentación.

La hipótesis lipostática

Si se produce una sobrealimentación en ratas, el resultado es una lipogénesis asociada a hiperinsulinemia y obesidad. Tras esta sobrealimentación, las ratas espontáneamente comen muy poco y se produce una lipólisis hasta que el peso corporal vuelve, aproximadamente, a su valor normal. Este período de ingestión de alimento disminuida se acompaña de hipoinsulinemia. Éste es el fundamento básico de la teoría lipostática del control de la ingestión de alimento a largo plazo, según el cual el contenido de grasa corporal regula la ingestión.

Investigaciones recientes han descubierto una posible señal hormonal que podría afectar el apetito basada en, por ejemplo, la cantidad de grasa en el organismo. Algunas de las pruebas se enumeran a continuación:

Primero, la proteína OB o leptina es una hormona codificada por el gen ob del ratón (ob viene de obesidad).

Segundo, ratones genéticamente obesos que son doblemente recesivos para el gen ob, y que por tanto han sido designados como ratones obob, no producen leptina.

Tercero, la leptina disminuye la ingestión de alimentos en ratones salvajes (delgados) (que tienen genes que son OBOB u OBob y por tanto producen leptina) y en ratones obob (lo que demuestra que dichos ratones tienen receptores sensibles a la leptina).

Cuarto, el efecto de saciedad de la leptina puede producirse mediante inyecciones en el cerebro.

Quinto, la leptina no produce saciedad (decremento de la ingestión de alimentos) en otro tipo de ratones genéticamente obesos denominados dbdb. Puede ser que estos ratones sean obesos por la carencia del receptor de leptina, o los mecanismos asociados a él.

Sexto, la leptina tiene un efecto de larga duración: alrededor de las 24 horas. Por ello, sería una señal apropiada para la regulación del apetito a largo plazo.

Séptimo, la leptina es producida por el organismo humano.

Octavo, la concentración de leptina se puede correlacionar con el cociente peso/tejido adiposo, lo que sugiere la posibilidad de que se produzca por las células de grasa, y pueda detectar la cantidad total de grasa corporal.

Una hipótesis consecuente con estos hallazgos es que la leptina se produzca en proporción a la cantidad total de grasa corporal, y que sea ésta normalmente una de las señales que controlan la cantidad de comida ingerida.

Otras señales fisiológicas

Hay toda una serie de señales de control que a corto plazo desempeñan un papel importante en la ingestión de alimentos. Por ejemplo, una de ellas es la distensión gástrica, que aumenta durante una comida, dado que el vaciamiento del estómago al duodeno es lento y está controlado por señales tanto hormonales como neurales que proceden del intestino delgado. La eficacia de esta señal puede demostrarse vaciando el estómago tras terminar una comida en la que se haya alcanzado el nivel de saciedad, y comprobando que tras el vaciamiento el animal recomienza inmediatamente la ingestión del alimento. Ésta sería una clara señal de control a corto plazo, dado que, si la capacidad del estómago es reducida por una intervención quirúrgica, el resultado final es que se come menos cada vez, pero muchas más veces en el tiempo, y, como consecuencia, el peso corporal cambia muy poco. Otro tipo de control de estas características puede ser producido por los efectos centrales (sistema nervioso) de ciertas hormonas gastrointestinales, por ejemplo, la colecistoquinina y la bombesina, que son liberadas durante una comida a medida que el alimento penetra en el intestino delgado. Efectivamente, estas hormonas bien podrían desempeñar un papel en el control de la ingestión, dado que su administración reduce la cantidad total de alimento que un animal ingiere. Por el contrario, la grelina, liberada por el estómago, aumenta la ingesta de alimentos.

SEÑALES NO HOMEOSTÁTICAS

Hay factores que influyen en la ingestión de alimentos de una manera que no está directamente relacionada con la situación concreta de necesidades energéticas por parte del organismo. A estos factores se les conoce como señales no homeostáticas. Uno de tales factores es, por ejemplo, el sabor o el gusto de los alimentos, en el sentido de que diferentes tipos de alimentos pueden hacerse muy atractivos (en términos de gusto, olor, aspecto visual, composición) y potenciar su ingestión, al menos a corto plazo. Otros son factores de tipo social. Por ejemplo, la comida en grupo puede producir cambios importantes en la ingestión, en relación con las necesidades energéticas reales del organismo. Otro factor sería el siguiente: se ha podido comprobar en animales alimentados *ad libitum* (esto es, con libre acceso a la comida) que la ingestión es ajustada permitiendo intervalos variables entre comidas. Por ejemplo, tras una comida copiosa, un animal deja un gran intervalo de tiempo hasta la siguiente comida o hace intervalos cortos entre comidas pequeñas. Si las comidas se toman a intervalos de tiempo fijo, como es lo habitual en el hombre, el patrón que acabamos de describir no opera de un modo eficaz. Finalmente, otro factor no homeostático que afecta la ingestión de alimentos es la saciedad sensorio-específica (véase a continuación).

Saciedad sensorio-específica y los efectos de la variedad de alimentos sobre la ingestión

En el transcurso de ciertos experimentos neurofisiológicos en primates se ha observado que las neuronas en el hipotálamo cesan de responder al gusto o a la visión de un cierto tipo de alimento que se le haya estado proporcionando al animal hasta producir saciedad y rechazo. Sin embargo, estas mismas neuronas siguen respondiendo a otro tipo diferente de alimento. Esta observación, a nivel experimental, dio lugar al concepto de saciedad sensorio-específica, que indica que el fenómeno de la saciedad, como tal, no es un fenómeno general, sino relativamente específico para los distintos tipos de alimentos ingeridos. Posteriormente a estas observaciones se han hecho experimentos que han confirmado que tal tipo de fenómeno ocurre igualmente en el hombre. Efectivamente, en éste se ha podido comprobar que si un determinado alimento es ingerido hasta que el sujeto se sacia de él, la reducción del apetito para otro tipo de alimentos es frecuentemente incompleta. De hecho, este parece ser un fenómeno de observación corriente, en el sentido de que si tras una comida normal se ofrece al comensal alimentos que no componían o formaban parte de la comida que se acaba de ingerir, éste, a pesar de estar saciado, comerá de los nuevos alimentos. Dado que estos efectos están relacionados con los efectos sensoriales producidos por el alimento nuevo (p. ej., gusto, color e incluso textura) y mucho menos con su contenido calórico (al menos durante una sola comida), este efecto ha sido llamado «saciedad sensorio-específica». La saciedad sensorio-específica es por tanto uno de los factores más importantes que determinan la copiosidad de una comida.

Este fenómeno que acabamos de describir, como potenciador para ingerir más alimentos de los que son energéticamente necesarios, ha podido resultar ventajoso

durante la evolución de las especies, al asegurar al animal la ingestión de diferentes tipos de alimentos con diferencias nutricionales importantes. Sin embargo, en el hombre de hoy, ante quien una gran variedad de alimentos está de inmediato disponible, puede ser un factor que conduzca al exceso en el consumo y consecuentemente a la obesidad.

Junto a esta saciedad sensorio-específica que acabamos de describir y que opera primariamente dentro del período de una comida y en el inmediato período posprandial, hay ahora pruebas de que este fenómeno opera además a largo plazo. Todo esto sugiere la importancia que tiene para el fisiólogo y el médico reconocer estos fenómenos en tanto que pueden potenciar la malnutrición si los alimentos regulares se rechazan y son cambiados por otros menos nutritivos o inadecuadamente preparados. Puede ser ventajoso, ante estas circunstancias, intentar minimizar la operación de la saciedad sensorio-específica a largo plazo, ofreciendo variación en los alimentos o cambiando su sabor con diferentes condimentos añadidos.

Curiosamente, el fenómeno de la saciedad sensorio-específica no se produce en los pacientes que padecen bulimia nerviosa, enfermedad caracterizada por episodios recurrentes de ingestión compulsiva de alimentos y abstinencia.

MECANISMOS CEREBRALES QUE CONTROLAN LA INGESTIÓN DE ALIMENTO

Hipotálamo ventromedial

Desde principios de siglo, se sabe en la clínica humana que las lesiones en la base del cerebro pueden influir en la ingestión de alimentos y en el peso corporal. Tal es, por ejemplo, lo que sucede en el síndrome de Fröhlich, en el que se produce bulimia y obesidad. Posteriormente se ha visto que el hipotálamo ventromedial es la zona más afectada en el cerebro de estos enfermos.

Estudios experimentales con lesiones en esta área del cerebro en animales han podido demostrar, efectivamente, que en el animal se produce un síndrome de hiperfagia con obesidad. Dado que estos animales comen más de lo necesario y engordan tras la lesión, a este área del cerebro se le llamó «centro de la saciedad» (dado que su destrucción hacía insaciable al animal). Investigaciones cuidadosas posteriores han demostrado que las vías por las que estas lesiones hipotalámicas producen hiperfagia y obesidad parecen ser causadas, al menos en parte, por una insulinemia que se produce tras lesiones, dado que la eliminación de estos niveles altos de insulina por una vagotomía o por lesión de las células b del páncreas reduce de un modo importante la hiperfagia y la obesidad. La hiperinsulinemia produce hipoglucemia y juntas inducen la ingestión de comida. Aun cuando la ingestión de comida producida por la lesión del núcleo ventromedial es probablemente muy rara y por supuesto patológica, es posible que una vía por la que el cerebro controla la ingestión de comida y el peso corporal sea mediante el control de estos núcleos hipotalámicos de la función visceral a través del sistema autónomo (Fig. 86.1).

Hipotálamo lateral

En el año 1951 se descubrió que las lesiones bilaterales del hipotálamo lateral en animales producen un síndrome opuesto al descrito anteriormente, esto es, un descenso en la ingestión de comida y peso corporal. Consistente con estos hallazgos, el estímulo eléctrico del hipotálamo lateral induce la ingestión de alimentos (Fig. 86.1). Pruebas experimentales de este tipo llevaron, en las décadas de los 50 y 60, a la creencia de que el hipotálamo lateral era un «centro del hambre» (se pensaba en este tiempo que era un centro complementario al ya descrito «centro de la saciedad»).

Hoy se sabe que la actividad de las neuronas que producen la hormona concentradora de melanina (MCH) y orexina en el hipotálamo lateral aumenta la ingesta de alimentos y desciende la tasa de metabolismo. Estas neuronas son activadas por el neuropéptido Y (NPY), péptido que por sí mismo es un potente estimulador de la ingesta de alimentos y es producido por neuronas localizadas en el núcleo arcuato, un núcleo hipotalámico localizado en la región hipotalámica ventromedial. Las neuronas NPY también liberan el péptido agouti (AGRP), que también es un potente estimulante de la ingesta de alimentos. Una de las señales que activan las neuronas NPY/AGRP es la gre-

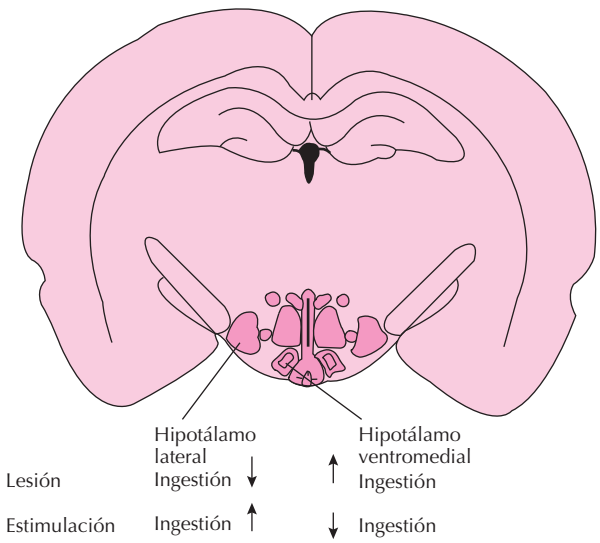


Figura 86.1. Corte coronal de un cerebro de rata que muestra la localización del hipotálamo lateral e hipotálamo ventromedial. La lesión del primero produce afagia y adipsia en el animal. El estímulo eléctrico, por el contrario, induce la ingestión de alimento en el animal saciado. Los efectos de la lesión y el estímulo eléctrico del hipotálamo ventromedial son los opuestos a los producidos en el hipotálamo lateral.

lina, una hormona inductora de la ingesta de alimentos liberada por el estómago. Es interesante el hecho de que la leptina inhibe la producción de NPY y AGRP por las neuronas del núcleo arcuato y también inhibe las neuronas del hipotálamo lateral productoras de orexina. Éstas bien pudieran ser dos vías a través de las cuales la leptina desciende la ingesta de alimentos. Añadido a ello es también interesante el que el péptido CART (*cocaine-amphetamine regulated transcript*), producido por neuronas en el núcleo arcuato, es anorexígeno (reduce la sensación de hambre) así como también lo hace la hormona estimulante de los melanocitos (α-MSH), que también es secretada por estas mismas neuronas. Estas neuronas son activadas por la leptina, lo que nos provee de dos nuevas vías a través de las cuales la leptina puede producir la reducción de la ingesta de alimentos.

Todo ello claramente implica al hipotálamo en el control de la ingesta de alimentos. Pero también otras áreas del cerebro están implicadas en este proceso. Recuérdese lo dicho anteriormente en cuanto a que neuronas no sólo en el hipotálamo lateral, sino también en el área postrema localizada en el tronco del encéfalo en su parte más posteromedial, contienen neuronas que al parecer expresan receptores para la glucosa y a las que se les ha adjudicado un papel de control e iniciación de la ingesta de alimentos. Otra serie de trabajos proveen una evidencia más directa acerca del control de la ingesta de alimentos por el hipotálamo y áreas cerebrales relacionadas. Estos experimentos se refieren a los registros electrofisiológicos de la actividad de neuronas únicas en el hipotálamo, la amígdala y la corteza orbifrontal en el animal despierto y durante la ingesta de alimentos.

Efectivamente, el registro de la actividad neuronal unitaria en el hipotálamo lateral y la *sustantia innominata* adyacente en el primate muestran que estas estructuras contienen neuronas que responden a la recompensa o estímulos relacionados con el alimento como el gusto o la visión de éste. Sin embargo, estas neuronas sólo responden al alimento cuando el animal está hambriento pero no lo hacen si el animal está saciado. El hambre, pues, modula la sensibilidad de estas neuronas hipotalámicas a la presencia de alimento y ello demuestra que el hipotálamo lateral es una importante área del cerebro en el control de la ingesta de alimentos. Estas neuronas hipotalámicas incluso muestran saciedad sensorio-específica.

La corteza orbitofrontal y la amígdala

Las señales procedentes de la visión y del gusto por la comida alcanzan el hipotálamo a través de estructuras tales como la corteza orbitofrontal y la amígdala. La corteza orbitofrontal contiene en su parte lateral el área gustativa cortical secundaria (la corteza gustativa primaria se encuentra justo detrás, en el opérculo frontal y la ínsula anterior). El área gustativa cortical secundaria es la primera etapa en el sistema gustatorio, en el cual el estado de hambre influye en la respuesta de neuronas al gusto de la comida y probablemente las neuronas hipotalámicas laterales reciben la entrada de información gustativa a través de ella. Las neuronas hipotalámicas laterales pueden también recibir otras señales importantes para el control de la ingestión de alimentos, tales como señales olfativas y visuales desde la corteza orbitofrontal, dado que esta última área del cerebro también contiene regiones polimodales, donde convergen señales gustativas, olfativas y visuales.

La amígdala por otra parte es una región cerebral (Fig. 86.2) que también recibe señales visuales (desde la corteza orbitofrontal) y olfativas, importantes para el control de la ingestión de alimentos, y que a través de ella alcanzan al hipotálamo lateral. La información procesada por el hipotálamo puede finalmente ser importante en las respuestas tanto vegetativas (sistema nervioso autónomo) como endocrinas, que participan en el control más directo de la ingestión. Complementando a esto último, conexiones de la corteza orbitofrontal y amígdala al estriado ventral (una parte de los ganglios basales) pueden ser particularmente importantes en el modo en el que incentivos tales como la visión y el gusto del alimento pueden influenciar la conducta respecto al consumo en la ingestión.

REGULACIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO Y SUS EFECTOS SOBRE EL CONTROL DEL PESO CORPORAL

Junto con la ingestión de alimentos (incorporación de energía al organismo), el gasto energético es, sin duda, crucial para el control del peso corporal. En este sentido, el ejercicio físico representa, con su aumento de la tasa de metabolismo, un mecanismo regulador importante. Junto con ello es importante también señalar que la tasa de metabolismo en reposo también se altera en función de la cantidad de alimento ingerido. Por ejemplo: en un organismo en sobrealimentación, la tasa de metabolismo basal puede aumentar por lo menos un 10%. Por el contrario, en un estado de alimentación insuficiente el metabolismo basal puede descender hasta un 10%.

Estos cambios en el metabolismo basal pueden compensar parcialmente los cambios que se producirían en el peso corporal en esas situaciones. Estos cambios en el metabolismo basal son debidos a cambios endocrinológicos todavía no bien clarificados, entre los que destacan tanto la función de la glándula tiroidea como la actividad del sistema nervioso simpático. En pequeños animales tales como roedores, este tipo de compensación, que puede ser parcial o total, está mediada por cambios en el tejido adiposo pardo, un tejido rico en mitocondrias y especializado en la producción de calor en relación con las necesidades termorreguladoras del organismo. En animales de mayor volumen, incluido el hombre, tales mecanismos no operan de la misma forma, dado que, por ejemplo, el tejido adiposo que acabamos de mencionar sólo existe

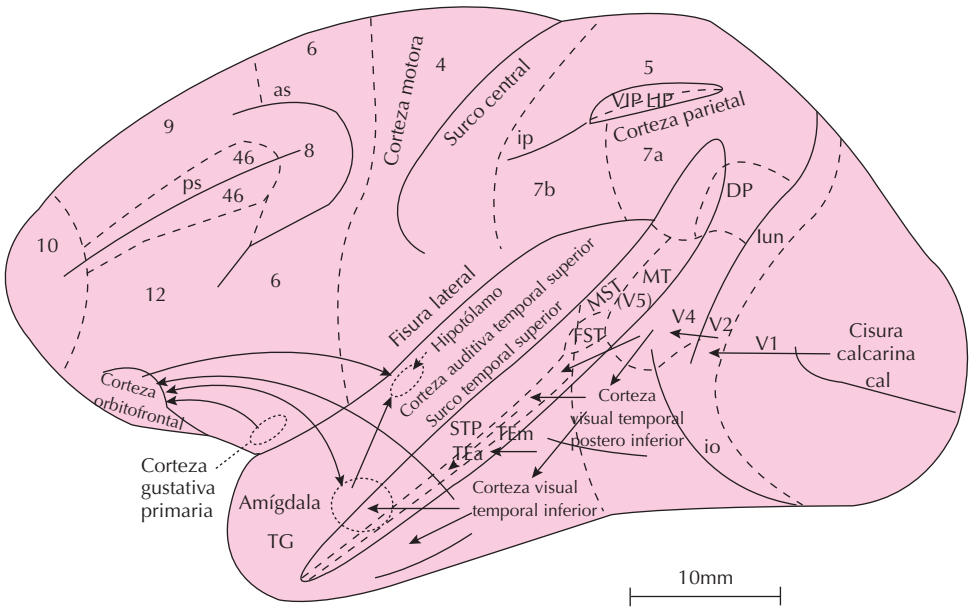


Figura 86.2. Visión lateral del cerebro del mono *Rhesus* con inclusión de algunas de las vías descritas en el texto. V1, corteza visual primaria. El flujo de información que va desde las áreas visuales V1 a V2, V4, corteza visual temporal posteroinferior y corteza visual temporal anteroinferior se continúa con las entradas a la amígdala y la corteza orbitofrontal. Estas últimas, a su vez, conectan el hipotálamo con los ganglios basales. La corteza orbitofrontal es también el lugar donde se localiza el área gustatoria secundaria, que recibe información del área gustatoria primaria.

significativamente concentrado en la axila. En cualquier caso, el punto importante a considerar es que tanto en los seres humanos como en otras especies animales, cambios en la tasa de metabolismo basal producen una compensación parcial del peso corporal, cuando hay una alteración de la ingestión de alimentos.

TRASTORNOS DE LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS Y PESO CORPORAL

Obesidad

Son muchos los factores que en el hombre pueden causar o contribuir a la obesidad. Los factores genéticos pueden ser importantes. Por ejemplo, un 11% de la población puede ser obesa debido a alteraciones genéticas que influyan sobre el metabolismo basal.

Una pequeña proporción de casos de obesidad ha sido relacionada con posibles disfunciones de los sistemas peptidérgicos en el hipotálamo. Así, por ejemplo, un 4% de las personas obesas tiene un déficit de receptores (MC4) para la MSH. Son muy raros, sin embargo, los casos que se han detectado por defectos en el sistema neuroquímico mediados por la leptina.

Sin embargo, el hecho de que en una misma familia haya similitud en cuanto a la gordura, esto es, que se da tanto en el matrimonio como entre los hijos, no es indicativo de factores genéticos obvios, sino de las actitudes familiares ante la comida y el significado del peso corporal. Otro factor a tener en cuenta es el sabor y aspecto de los alimentos. Con los métodos modernos de producción de éstos, este aspecto es muy importante y mucho más obvio que el que pudo ejercer sobre los mecanismos cerebrales de control de la ingestión durante el proceso evolutivo. Recordemos que los sistemas de control de la ingestión se desarrollaron a lo largo del proceso evolutivo en el sentido de que señales internas, tales como la distensión gástrica o los niveles de consumo de glucosa, actúan sobre dicho control produciendo un descenso en el sabor y el gusto de los alimentos (sensaciones sensoriales), de modo que al final de una comida se produce, por estos mecanismos, la cesación de la ingestión. Es por esta razón por lo que la mayor variedad de sabores (y también de olores, presentación, textura) de los alimentos en el mundo de hoy puede alterar este proceso. Un sabor más acusado puede no producir el adecuado nivel de saciedad. Consecuentemente, se ingiere una cantidad siempre extra de alimento, en relación a las necesidades fisiológicas del organismo.

Otro factor que puede contribuir a la obesidad es el tiempo fijo de comida a lo largo del día, dado que un posible control de la ingestión puede consistir en alargar o acortar el período entre comidas, dependiendo de la cantidad de alimento ingerido. Si este factor no existe puede ocurrir, como de hecho ocurre, que se vaya a comer sin apetito alguno, y por tanto ingerir alimento no necesario para el organismo. Otros factores añadidos son psicológi-

cos. Por ejemplo, el estrés o las frustraciones personales características de la sociedad moderna pueden inducir en muchas personas a la ingestión de alimentos y a la obesidad consecuente.

En cuanto a los factores que influyen en la pérdida de energía y cuyo descenso puede contribuir a la obesidad, se encuentran la falta de ejercicio físico y también el caso, no siempre considerado, de la calefacción central en las casas. Esto último limita lógicamente la pérdida de energía por el organismo y puede influir en la producción de obesidad. Es importante resaltar aquí, finalmente, que la gente obesa, en contra de lo que pudiera pensarse, no tiene generalmente una tasa baja de metabolismo basal. Antes al contrario, al menos en términos generales de población, los obesos tienen una tasa alta de metabolismo, acorde con la ingestión aumentada de alimento.

Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa

La anorexia nerviosa es una enfermedad que se desarrolla principalmente durante la adolescencia, particularmente en mujeres, y que se manifiesta por una ingestión de alimento disminuida, pérdida intensa de peso corporal y falta de apetito. En este proceso hay muchos cambios endocrinos y del sistema nervioso autónomo (p. ej., hay un descenso en la tasa de metabolismo), pero ninguno de estos factores es causa de esta enfermedad, cuyo origen se desconoce. Hay una percepción alterada del propio cuerpo del paciente, en el sentido de que piensan que se encuentran obesos. La menstruación desaparece si el peso corporal desciende de un determinado nivel, y hay muchos factores psicológicos a tener en cuenta en la etiología de esta enfermedad. Es una enfermedad que puede ser potencialmente peligrosa, dado que puede llevar a la muerte de modo repentino. Por ello es muy importante asegurar médicamente que el peso corporal de estos pacientes no alcance un nivel bajo peligroso. Esta enfermedad, como hemos indicado anteriormente, no tiene causas definidas.

La bulimia nerviosa se caracteriza porque los pacientes tienen episodios recurrentes de una abundante y compulsiva ingestión de alimentos, seguidos de un ayuno intenso para prevenir el aumento de peso. Muy frecuentemente estos episodios han sido precedidos de trastornos de anorexia nerviosa. Los pacientes no muestran signos de saciedad sensorio-específica, y pueden mostrar el fenómeno de «contra-regulación», en el sentido de que la comida induce la comida, contrariamente a lo normal, que consiste en que la ingestión de alimentos conduce a la saciedad.

RESUMEN

Junto con los factores homeostáticos, es decir, los controles de la ingestión de alimentos producidos por señales orgánicas internas tales como la regulación de los niveles y la utilización de glucosa, hay muchos factores no homeostáticos que, en el hombre, son particularmente importantes (sabores de los alimentos, saciedad sensorio-específica y el efecto de la variedad de los alimentos y el estrés inductor de ingestión y también la hora fija de la comida). Todos estos factores juntos pueden contribuir al hecho de que la ingestión de alimentos en el hombre no se regule de una forma fisiológicamente correcta. Por supuesto y consecuente con ello, el hombre, con acceso libre a un variado y abundante rango de buenos alimentos, ajusta muy mal la ingestión en relación a la pérdida energética. Ello hace que se requiera una prevención médica en la sociedad moderna, en la que se aconseje el control del peso corporal, y se ajuste la ingestión y el ejercicio físico al mantenimiento de un peso corporal que corresponda fisiológicamente con la constitución del individuo.

MECANISMOS QUE CONTROLAN LA SED Y LA INGESTIÓN DE AGUA

La sed es una sensación que induce a beber agua. Hoy se conocen, en parte, los mecanismos que controlan el inicio, el mantenimiento y la terminación de la conducta de ingestión de líquidos. Es obvio que el conocimiento de estos procesos es relevante, no sólo para la fisiología sino también para la medicina.

Como hemos visto en capítulos precedentes (véase capítulo sobre composición y distribución de líquidos corporales) el agua del organismo se encuentra en los compartimientos intra y extracelulares, sobre los que operan mecanismos diferentes, aunque complementarios, de control (el agua intracelular representa el 40% del peso corporal y el agua extracelular el 20%. De esta última, el 5% se encuentra en el plasma y el 15% en el líquido intersticial). La reducción de agua en cada uno de estos compartimientos moviliza mecanismos inductores de la sed. Veamos los mecanismos que operan en cada uno de ellos.

ESTÍMULO DE LA SED INDUCIDO POR DEPLECIÓN DE AGUA CELULAR

La ingestión de agua que se produce tras una reducción de líquidos corporales, por ejemplo tras una intensa sudación o por ingestión de alimentos ricos en sal, parece ser consecuencia de una deshidratación celular, lo que da lugar secundariamente a un fenómeno de arrugamiento o encogimiento celular. La prueba de esta especulación está basada en el hecho de que la administración de una solución hipertónica de cloruro sódico da lugar a una salida de agua de las células por ósmosis, lo que produce sed y la consiguiente ingestión de agua. El cambio crucial producido por esta manipulación parece ser, como hemos mencionado, la deshidratación celular, y no un aumento en la presión osmótica absoluta, dado que concentraciones similares de sustancias tales como glucosa, urea y metilglucosa, las cuales pasan al interior de la célula, no producen deshidratación celular y apenas inducen la ingestión de agua.

No parece probable que el aumento en la concentración de sodio extracelular, en vez de la deshidratación celular propiamente dicha, pudiera ser el estímulo de la sed, dado que la sacarosa, un glúcido que no pasa al interior de la célula y produce el mismo efecto osmótico que el cloruro sódico, inyectado tanto en tejido cerebral como en ventrículos cerebrales produce deshidratación celular e ingestión de agua, sin aumentar la concentración del ion sodio.

La deshidratación celular como estímulo para la ingestión de agua actúa sobre el cerebro, centralmente, más que periféricamente. Esto se demuestra introduciendo pequeñas dosis de cloruro sódico hipertónico o sacarosa en las arterias carótidas, que suplen de sangre el cerebro, y comprobando que inducen de inmediato la ingestión de agua en los animales de experimentación. En contraste con esto, inyecciones periféricas similares no afectan a la ingestión de agua.

Las regiones cerebrales en las cuales se detecta la deshidratación celular y cuya activación presumiblemente da lugar a la conducta de ingestión de agua parecen estar en una región que se extiende desde el área preóptica a través del hipotálamo e incluye el tejido alrededor del área anteroventral del tercer ventrículo hasta la zona incierta en la parte más posterior (Fig. 86.4). En estas regiones cerebrales, pero no en otras, las inyecciones de pequeños volúmenes de soluciones hipertónicas de cloruro sódico o de sacarosa inducen la ingestión de agua en un animal saciado. Esta ingestión de agua parece motivacionalmente específica, dado que no inducen otro tipo de conducta, como por ejemplo ingestión de alimentos. De acuerdo con esta hipótesis en diversos experimentos se ha podido comprobar que pequeñas lesiones en estas regiones del cerebro pueden impedir, de modo selectivo, la ingestión de agua en respuesta a los estímulos de sed intracelular, dejando intactos los mecanismos de ingestión de agua que se activan por otros estímulos.

ESTÍMULO DE LA SED INDUCIDO POR DISMINUCIÓN DEL AGUA EXTRACELULAR

Hasta ahora sólo hemos considerado los efectos de la pérdida de agua intracelular como estímulo para la sed. Aun cuando la cantidad de líquido en el compartimiento extracelular es menor que el contenido en el interior de las células, es vital para el organismo que el líquido extracelular (LEC) se conserve en estrechos márgenes para evitar efectos secundarios en la presión y los volúmenes vasculares. Además de los mecanismos fisiológicos y hormonales que contribuyen al mantenimiento del volumen del líquido extracelular (reflejos barorreceptores, hormona antidiurética [ADH] y aldosterona), la respuesta conductual de la ingestión de agua asegura que el volumen plasmático no descienda peligrosamente a niveles bajos.

Como ha sido expuesto en otro capítulo, el compartimiento extracelular tiene dos componentes: el intravascular, que contiene el plasma, y el extravascular o líquido intersticial. Estos dos componentes están en equilibrio y

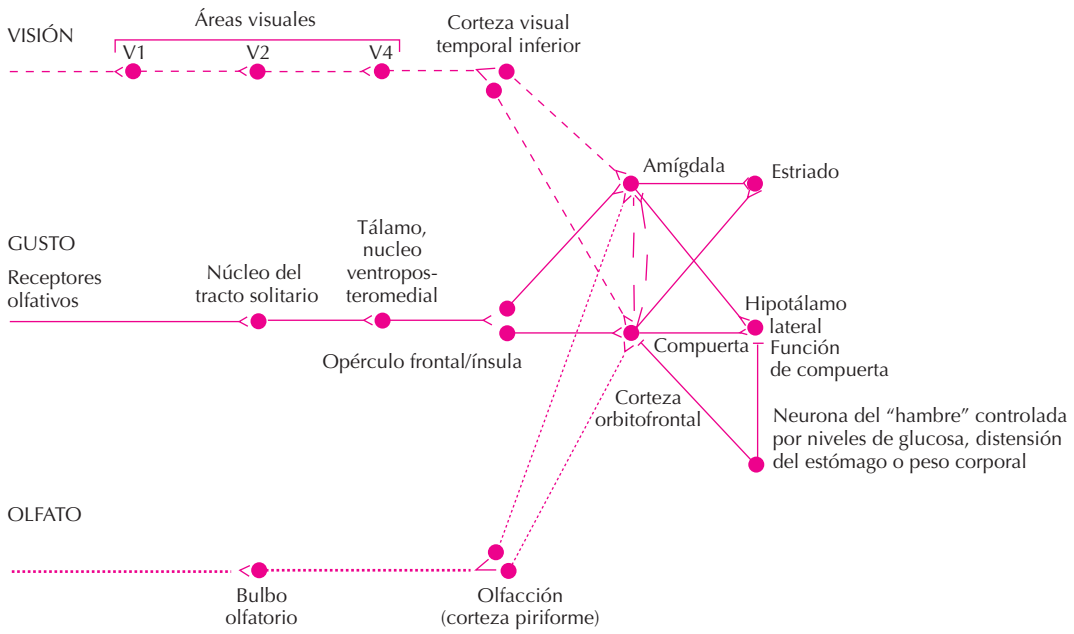


Figura 86.3. Diagrama esquemático que muestra algunas de las vías visuales, gustativa y olfativa que participan en el procesamiento de la información sensorial de la ingestión de alimentos. Las entradas al sistema límbico (corteza orbitofrontal y amígdala) están marcadas como "compuertas". En estas áreas y en el hipotálamo las neuronas cambian su actividad espontánea como efecto del hambre y la saciedad.

los receptores que controlan el volumen del LEC están localizados en las paredes de los vasos. El volumen del LEC puede descender en una serie de procesos clínicos, que se acompañan de la pérdida de líquidos isotónicos como resultado de vómitos, diarrea o hemorragias. Como hemos señalado, el descenso del volumen del LEC produce la liberación de ADH, lo que trae como consecuencia la reducción de la pérdida de líquidos por el riñón. En este caso, la compensación de líquidos a través de la ingestión de agua (sed) es muy ventajosa. Esto sucede siempre en estas últimas condiciones patológicas que acabamos de señalar.

Varias manipulaciones experimentales permiten reducir el volumen del LEC y estudiar así su papel en la producción de la sed. Estas manipulaciones son: 1) las hemorragias; 2) la disminución del contenido de sodio de la dieta; y 3) una excesiva sudación, producción de orina o salivación, dependiendo de las especies animales estudiadas. Sin embargo, una manipulación que permite eliminar el LEC rápidamente es la inyección de altas concentraciones de «*coloides*» (goma de acacia o polietilenglicol) en la cavidad peritoneal o subcutáneamente. Los líquidos isotónicos se acumulan alrededor del *coloide*, disminuyendo así el LEC. Tal descenso del LEC conlleva una reducción de la producción de orina y un aumento de la ingestión de agua que está relacionado con la magnitud de la reducción del LEC. Varias horas después del inicio de la sed se produce un marcado apetito por el sodio, y la ingestión de sodio restaura el volumen y la composición de LEC a los niveles normales.

La ingestión de agua que sigue a la reducción del LEC puede estar mediada por receptores existentes en las paredes vasculares. El papel de tales presuntos receptores en la sed y en la secreción de ADH puede ser estudiado produciendo constricción o expansión de los vasos sanguíneos. Tales estudios han indicado que los receptores para la sed inducida extracelularmente se localizan principalmente en dos regiones del sistema vascular, alrededor del riñón y en el corazón.

El sistema renina-angiotensina

La ligadura de la vena cava inferior, que reduce el retorno venoso al corazón y la presión arterial, produce un aumento marcado de la ingestión de agua. Sin embargo, si ambos riñones son quirúrgicamente extirpados antes de la ligadura de las cavas, la ingestión de agua se reduce significativamente. Estos datos experimentales sugirieron inicialmente que el estímulo esencial para la sed, tras la ligadura de las cavas, bien podría ser una reducción de la presión arterial a los riñones. Efectivamente, en estudios posteriores en los que se redujo la presión arterial en estos órganos, constriñendo parcialmente las arterias renales, se observó un aumento de la ingestión de agua.

Hoy sabemos que la reducción de la presión arterial o el volumen sanguíneo renal es detectada por el aparato yuxtaglomerular en el riñón y consecuente con ello se libera la enzima renina. En el plasma, la renina actúa sobre un sustrato, el angiotensinógeno, y forma la angiotensina I, que es posteriormente convertida en angiotensina II, un péptido vasoactivo. La angiotensina II es una sustancia dipsogénica muy activa, de tal forma que inyecciones intravenosas de la misma producen una ingestión de agua copiosa. Los receptores para la angiotensina, inductores de la sed, se localizan en áreas muy localizadas del sistema nervioso central. Efectivamente, microinyecciones en estas áreas del cerebro (véase más adelante) de angiotensina II inducen la ingestión de grandes cantidades de agua a dosis 1000 veces menores que las que se requieren periféricamente para evocar el mismo fenómeno. Los efectos de la angiotensina II no sólo son muy potentes, sino también muy específicos, en tanto que tras las inyecciones sólo se induce ingestión de agua y no otro tipo de conducta. Una gran cantidad de especies animales, incluidos los mamíferos, las aves y los reptiles, responden con ingestión de agua a la inyección intracerebral de angiotensina II.

Desde el descubrimiento de que la angiotensina II induce la ingestión de agua han sido muchos los trabajos dedicados a investigar y localizar los posibles receptores intercerebrales. La angiotensina II no cruza la barrera hematoencefálica, pero es preciso recordar que los órganos circunventriculares se localizan fuera de esta barrera en la superficie de los ventrículos cerebrales. De entre estas estructuras u órganos circunventriculares en los que se localizan receptores para la angiotensina II destaca el órgano subfornical (Fig. 86.4). Efectivamente, microinyecciones de angiotensina a dosis muy bajas en esta área del cerebro inducen la ingestión de agua. Por el contrario, lesiones de este órgano o aplicaciones locales de bloqueantes específicos para esta hormona eliminan la inducción de ingestión de agua producida por la misma, sin que además se afecte, de modo significativo, la inducción de la ingestión de agua producida, por ejemplo, por estímulos de deshidratación celular.

El órgano subfornical contiene neuronas sensibles a la angiotensina. Este órgano subfornical envía proyecciones al área preóptico-medial, núcleo supraóptico y a la región del área anteroventral del tercer ventrículo (AV3V). Inyecciones de dosis muy pequeñas de angiotensina en la región de otro órgano cicunventricular, el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT) en la parte anteroventral del tercer ventrículo (véase Fig. 86.4), también provoca la ingestión de agua. Lesiones relativamente grandes en esta región circunventricular reduce la ingestión de agua en respuesta a la angiotensina y al cloruro sódico hipertónico. Todo esto permite concluir que hay regiones del cerebro localizadas en o cerca del órgano subfornical y del OVLT relacionadas con la ingestión de agua mediada por la angiotensina.

Receptores cardíacos

Los cambios cardíacos de presión y volumen inducen la liberación de ADH y además, receptores situados en el

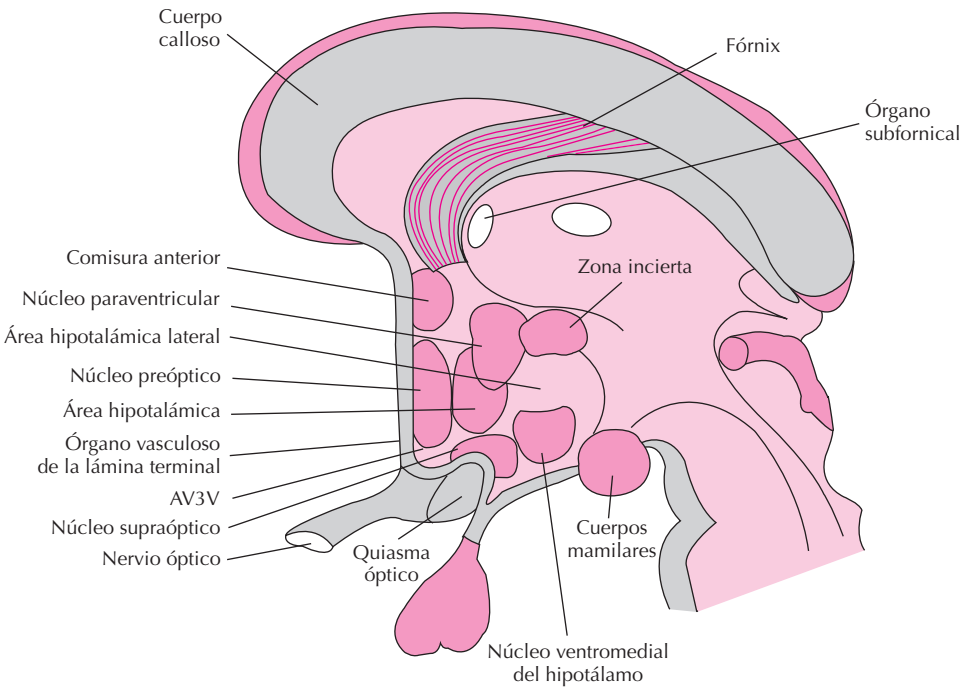


Figura 86.4. Representación sagital del cerebro (hipotálamo) mostrando algunas áreas y núcleos implicados en el control de la ingestión de agua. AV3V = región anteroventral del tercer ventrículo.

corazón o alrededor de él parecen participar a través del sistema nervioso parasimpático en el control de la ingestión de agua. Todavía no se conoce con precisión la localización exacta de estos receptores, pero parecen estar situados en las grandes venas, en su desembocadura en el corazón.

REGULACIÓN Y CONTROL DE LA INGESTIÓN NORMAL DE AGUA POR EL ORGANISMO

Como hemos visto en apartados precedentes, existen mecanismos a través de los cuales la depleción de agua tanto en los compartimientos extra como intracelulares induce sed y la consecuente ingestión de agua. Sin embargo, sería importante saber si son precisamente estos mismos mecanismos los que inducen la ingestión de agua que un individuo normal realiza de modo cotidiano. La respuesta parece ser afirmativa, en tanto que la privación moderada de agua en el hombre induce la sed, y ello se correlaciona con los déficit que se producen en los compartimientos tanto intra como extracelulares. La Tabla 86.1 muestra precisamente los cambios que se producen en la osmolaridad del plasma, concentración de sodio, hematocrito y proteínas plasmáticas tras un período de privación de agua de 24 h en el hombre y en el primate. Por supuesto, para una persona en un ambiente social normal los hábitos desempeñan un papel importante para mantener la hidratación fisiológica del organismo y por tanto no da lugar a la puesta en marcha de estos mecanismos.

En el hombre y con una situación de libre acceso al agua, los umbrales osmóticos y extracelulares necesarios para inducir la ingestión de agua no se alcanzan nunca, ya que normalmente el hombre bebe antes. De este modo y en el hombre, hay una anticipación en la ingestión de agua a las necesidades biológicas. Esta anticipación puede estar producida, al menos parcialmente, por el aprendizaje.

Otro aspecto interesante de los mecanismos de la sed en el hombre es que la infusión de angiotensina o las variaciones (aumentos) sistémicas endógenas de angiotensina no siempre provocan un aumento de la ingestión de agua. Por ejemplo, el cambio de estar acostado a levantarse produce un aumento importante de las concentraciones de angiotensina en sangre y ello no provoca sed. Bajo estas condiciones (simplemente de pie), la sed no parece necesaria y podría interpretarse como que el sistema renina-angiotensina es menos importante en los seres humanos que en otras especies.

MANTENIMIENTO Y TERMINACIÓN DE LA INGESTIÓN DE AGUA

Además de los factores que acabamos de mencionar, en los que el descenso en el contenido de agua de los compartimientos intra y extracelulares, así como el aprendizaje participan en las señales que finalmente inducen la sed, otros factores son también importantes, como por ejemplo, las sensaciones orofaríngeas. Así, estudios muy cuidadosos sobre la sensación orofaríngea del agua han mostrado

Tabla 86.1 Cambios en diferentes variables de los líquidos corporales producidos por la privación de agua en 24 horas

	Mono	Hombre
Osmolalidad (mOsmol/kg H_2O)		
Privados de agua	311.0 ± 4.5***	290.3 ± 1.8***
No privados de agua	297.8 ± 2.4	282.4 ± 2.2
Sodio (mEq/L)		
Privados de agua	192.2 ± 2***	143.3 ± 0.6***
No privados de agua	143.0 ± 1.7	140.4 ± 0.7
Hematocrito (%)		
Privados de agua	35.8 ± 1.1	48.2 ± 2.3
No privados de agua	36.6 ± 1.9	47.2 ± 1.8
Proteínas plasmáticas (g %)		
Privados de agua	7.4 ± 0.2	7.1 ± 0.2***
No privados de agua	7.1 ± 0.2	7.3 ± 0.2

*** $P < 0.001$.

claramente que esta sensación placentera aumenta cuando se está sediento, por ejemplo, como resultado de la privación de líquidos durante 24 horas. Sin embargo, esta misma sensación placentera desciende a medida que el sujeto bebe y consecuentemente alcanza la saciedad. Por esto es por lo que hoy se piensa que factores orofaríngeos tales como el sabor y la deglución del agua mantienen la ingestión y son un poderoso incentivo para beber.

Estos mismos factores, como sería lógico pensar, son mucho menos importantes a la hora de la terminación de la ingestión de agua. En este último aspecto son factores importantes los estímulos gástricos y duodenales, y por supuesto los efectos sistémicos del agua absorbida al compensar los déficit producidos durante el período en que ha habido privación de agua.

La distensión gástrica parece ser uno de los factores más importantes en los mecanismos que producen la saciedad. Efectivamente, ha podido ser claramente demostrado que si a un animal, por ejemplo, un primate, tras un corto período de privación se le permite beber espontáneamente hasta la saciedad e inmediatamente tras el cese de la ingestión se le retira casi toda el agua ingerida a través de una fístula abierta en el estómago, el animal recomienza a beber casi inmediatamente.

Mecanismos intestinales estimulados por el agua también son importantes en la inducción de saciedad al agua. Así, se ha podido demostrar mediante preparaciones experimentales similares a las señaladas anteriormente que infusiones directas intraduodenales de agua son eficaces y contribuyen a la saciedad. Estas infusiones son relativamente más eficaces que infusiones similares directas intravenosas. Todo esto permite sugerir que la estimulación intestinal, y también posiblemente la activación de mecanismos hepático-portales postabsortivos, deben ser factores importantes en la producción de saciedad y en el cese consecuente de la ingestión de agua.

Es importante tener en cuenta todos los mecanismos que se han descrito anteriormente, dado que se ha podido comprobar que, en el hombre, la restauración de los niveles hídricos se produce mucho más tardíamente que la propia terminación de la ingestión de agua, lo que indica la existencia de mecanismos capaces de apreciar la cantidad de agua ingerida y también que este agua sea suficiente para compensar los déficit, antes de que éstos sean propiamente compensados. Sin duda, el inicio de esta compensación también debe ser un factor que contribuye a los mecanismos de la saciedad, dado que si a un animal se le inyecta rápidamente por vía intravenosa la cantidad de agua necesaria y conocida para compensar un déficit determinado de sus niveles hídricos, este animal reduce la cantidad de agua espontáneamente bebida.

Todo lo que acabamos de mencionar nos lleva a la idea de que la terminación de la ingestión de agua debe ser considerada como la activación secuencial de diversos fac-

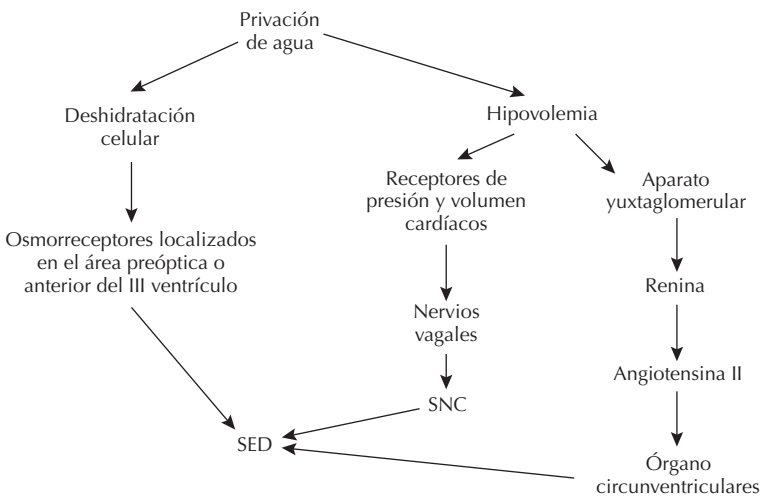


Figura 86.5. Resumen y esquema de los controles de la ingestión de agua, tras un período de privación.

tores. Tales factores comenzarían por la estimulación orofaríngea por el agua, la distensión gástrica, la estimulación intestinal y hepático-portal y, finalmente, los efectos sistémicos compensadores producidos por el agua.

RESUMEN

La ingestión de agua puede ser inducida por un déficit de agua en los compartimientos líquidos, intra o extracelulares. Tanto el déficit celular como el extracelular son estímulos producidos por la privación de agua en el hombre. Experimentos realizados en el hombre en los cuales los déficit en los compartimientos líquidos que acabamos de mencionar son compensados selectivamente, indican que los cambios en ambos compartimientos contribuyen a los mecanismos que inician la ingestión de agua tras un período de privación, aun cuando estímulos procedentes del compartimiento celular parecen ser los más importantes. En la Figura 86.5 se muestra un diagrama de los mecanismos que se piensa que participan en la ingestión de agua tras un período de privación.

Como hemos visto, el mantenimiento de la ingestión de agua es producido principalmente por factores orofaríngeos tales como el sabor del agua y el grado de sed o de privación. Cuando el agua empieza a ser consumida, toda una serie de cambios ocurre en secuencia y todos contribuyen a la terminación de la ingestión: la estimulación orofaríngea, la distensión gástrica, la estimulación intestinal y, finalmente, la dilución sistémica o el retorno a los niveles de hidratación normales o fisiológicos.

BIBLIOGRAFÍA

Barsh GS, Farooqi IS, O=Rahilly S. Genetics of body weight regulation. *Nature* 2000; 404:644-651.

Barsh GS, Schwartz MW. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nature Reviews Genetics* 2002; 3:589-600.

Brownell KD, Fairburn C. *Eating Disorders and Obesity: A Comprehensive Handbook*. New York, Guilford Press, 1995.

Beumont PJV, Burrows GD, Caspar RC. *Handbook of Eating Disorders. Part. 1. Anorexia and Bulimia Nervosa*. Amsterdam, Elsevier, 1987.

Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995;269: 546-9.

Carlson NR. *Physiology of Behavior*, 8ª ed. Boston, Pearson, 2004.

Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annual Reviews of Medicine* 2003; 54:453-471.

Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999; 22:221-232.

Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson WT, Trussell R, Jebb SA, Lip GYH, O=Rahill S. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 2001; 414:34-35.

Fitzsimons JT. Physiology and pathophysiology of thirst and sodium appetite. En: Seldin DW, Giebisch G (eds.). *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2ª ed. New York, Raven, 1992; 1615-48.

Garrow JS. *Obesity and Related Diseases*. Churchill Livingstone, London, 1988; 6, 7.

Grossman SP. *Thirst and Sodium Appetite*, London, Academic Press, 1990.

Hetherington M, Rolls BJ. (1989) Sensory-specific satiety in anorexia and bulimia nervosa. En: Schneider L, Cooper S, Halmi K (eds.). *The Psychobiology of Human eating Disorders: Preclinical and Clinical Perspectives*. New York, Academy of Sciences, 1989; 387-397.

Johnson AK, Thurnhorst RL. The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: visceral sensory signals and mechanisms of central integration. *Frontiers in Neuroendocrinology* 1997; 18:292-353.

Miselis RR, Shapiro RE, Hand PJ. Subfornical organ efferents to neural systems for control of body water. *Science* 1979; 205:1022-5.

Phillips MI, Felix D. Specific angiotensin in the brain. *Neuroendocrinology* 1976; 25:354-77.

Phillips P, Rolls BJ, Ledingham J, Morton J. Body fluid changes, thirst and drinking in man during free access to water. *Physiology and Behaviour* 1984; 33:357-63.

Phillips P, Rolls BJ, Ledingham J, Morton J, Forsling M. Angiotensin-II induces thirst and vasopressin release in man. *Clinical Science* 1985; 68:669-74.

Rolls BJ, Rolls ET. *Thirst*, Cambridge, Cambridge University Press, 1982.

Rolls BJ, Rolls ET. *La Sed*. Barcelona, Editorial Herder, 1985.

Rolls ET. Neurophysiology and functions of the primate amygdala, and the neural basis of emotion. En: Aggleton JP (ed.). *The Amygdala*, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 2000; 447-488.

Rolls ET. Taste and olfactory processing in the brain and its relation to the control of eating. *Critical Reviews in Neurobiology* 1997; 11:263-287.

Rolls ET. *The Brain and Emotion*. Oxford, Oxford University Press, 1999.

Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition* 2004; 55:11-29.

Rolls ET, Scott TR. (2003) Central taste anatomy and neurophysiology. En: Doty RL (ed.). *Handbook of Olfaction and Gustation* 2nd ed. New York, Dekker, 2003; 679-705.

Rolls ET, de Waal AWL. Long-term sensory-specific satiety: evidence from an Ethiopian refugee camp. *Physiology and Behavior* 1985; 34:1017-1020.

Rolls BJ, Wood RJ, Rolls ET. Thirst: the initiation, maintenance, and termination of drinking. *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology* 1980; 9:263-321.

Simpson JB, Epstein AN, Camardo JS. The localization of receptors for the dipsogenic action and angiotensin II in the subfornical organ. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 1977; 91:1120-31.

Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RC. Food intake and the regulation of body weight. *Annual Review of Psychology* 2000; 51: 255-277.

Capítulo 87

Ritmos biológicos

Daniel P. Cardinali

- Introducción
- Fisiología de los ritmos biológicos
- Características de los ritmos biológicos
- Organización del sistema circadiano
- Acoplamiento oscilador-efector
- El reloj circadiano humano
- La disrupción de los ritmos circadianos en el hombre
- Función cronobiológica de la melatonina
- Cronopatología
- Cronotoxicología
- Cronofarmacología
- Cronoterapia
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La Cronobiología es la rama de las ciencias que estudia los ritmos biológicos, ofreciendo una nueva perspectiva de la salud y de la enfermedad vinculada con la naturaleza rítmica, circadiana, de las funciones fisiológicas.

La existencia de variaciones rítmicas en las funciones fisiológicas, que no reaccionan sino anticipan las perturbaciones predecibles, ha conducido a que el término homeostasis se utilice hoy en un sentido doble. Son homeostáticas no sólo las estrategias que permiten al organismo una respuesta apropiada ante cambios en el medio ambiente (homeostasis reactiva, al modo de Cannon), sino también las respuestas temporales (ritmos biológicos) que permiten al organismo predecir el momento de probable aparición de los estímulos ambientales y así iniciar de antemano las respuestas correctivas adecuadas (homeostasis predictiva).

En consecuencia, el estado de salud (o el mantenimiento de la homeostasis) es visualizado como el resultado tanto de una correcta reactividad ante diferentes agentes estresantes internos o ambientales como de una armónica secuencia y manifestación de los ritmos en las funciones fisiológicas.

FISIOLOGÍA DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS

La existencia de los ritmos biológicos fue conocida desde la antigüedad. Las primeras descripciones sobre procesos biológicos rítmicos fueron realizadas en el campo de la botánica durante el siglo XVIII, y no fueron extendidas a los animales hasta comienzos del siglo pasado. Anteriormente, se creía que el ambiente determinaba los cambios en los sistemas vivientes y, por lo tanto, que todo proceso periódico debía ser considerado como una respuesta a las variaciones cíclicas del entorno.

Fue a finales del siglo XIX cuando aparecieron las primeras descripciones sobre los ritmos diarios de temperatura en trabajadores en turnos o en soldados durante sus guardias. Hacia 1930 se fundó la primera sociedad científica dedicada al estudio de los ritmos biológicos (*Society for Biological Rhythms*) y en 1960 tuvo lugar el primer simposio sobre ritmos biológicos, en Cold Spring Harbor (EE.UU.), evento considerado como el nacimiento oficial de la Cronobiología.

Existen variaciones ambientales periódicas, es decir, cambios regulares que se repiten a intervalos constantes de tiempo. Ejemplos conspicuos de periodicidad ambiental son las fluctuaciones naturales en las horas diarias de luz y oscuridad, y las mareas. Las variaciones diarias y mareales en plantas y animales que responden y se ajustan a estos cambios ambientales son, por lo tanto, periódicas. Las variaciones rítmicas encontradas en los sistemas vivientes abarcan un amplio espectro de frecuencias. Las hay de muy alta frecuencia, como el batir de las alas de los insectos (20-2000 ciclos por segundo), las ondas cerebrales (1-60 ciclos por segundo), la contracción cardíaca (20-1000 ciclos por min) o el ritmo respiratorio (4-250 ciclos por min).

Otros ritmos biológicos presentan sólo unos pocos ciclos diarios. Ejemplos son las variaciones en la actividad de los recién nacidos, en los estadios del sueño en los adultos, en el crecimiento espiralado de las plantas, o en varias funciones fisiológicas durante la enfermedad. Períodos aún mayores (de varios días a varios años) comprenden las recurrencias de fiebre en el paludismo, o los ritmos reproductivos en los mamíferos, o en las guerras y en la prosperidad económica de las sociedades humanas. Estas fluctuaciones periódicas funcionales en los seres vivientes se dan en cada nivel de organización, desde el celular a la actividad del organismo como un todo, e incluso el social.

Los fenómenos biológicos periódicos comprenden dos categorías: aquellos que se correlacionan con cambios periódicos del planeta (los ciclos geofísicos) y aquéllos que no presentan tal correlato. Son ritmos biológicos correlacionados con el movimiento terrestre los relacionados con las mareas, los días, los meses o los años; relacionan la actividad del organismo a fluctuaciones de su hábitat producidas como consecuencia de los ciclos geofísicos. Estos ritmos poseen propiedades que los diferencian significativamente de otros ritmos con menor correlato cíclico externo, como el de la frecuencia cardíaca o el de los movimientos respiratorios.

Veamos algunas de las diferencias entre ambos tipos de ritmos. En general, los ritmos con poco correlato con los ciclos externos, como el de la frecuencia cardíaca o respiratoria, presentan reacciones rápidas en respuesta a cambios inmediatos en el medio interno o externo (modificaciones posturales, presencia de fármacos u otros agentes químicos, cambios en la temperatura corporal o en el metabolismo). Forman parte de la red de reacciones que median la homeostasis reactiva.

Por el contrario, las variaciones rítmicas que tienen correlatos geofísicos presentan períodos fijos y son relativamente resistentes a cambiar su frecuencia ante fármacos o la temperatura. La extraordinaria estabilidad de los períodos de estos ritmos biológicos se debe a que no son consecuencia directa de los cambios en el medio ambiente, sino que dependen de un mecanismo endógeno.

Podemos, por lo tanto, definir un ritmo biológico como la variación regular de una función biológica en el curso del tiempo. Los ritmos circadianos, cuya periodicidad fluctúa alrededor de 24 h, han sido los más estudiados. Por ejemplo, en el hombre la alternancia diaria de sueño y vigilia se acompaña de numerosos ritmos diarios en la función neural y endocrina. Se producen variaciones diarias en la temperatura corporal, en las frecuencias respiratoria y cardíaca, y en la presión y composición de la sangre, así como en otras varias funciones corporales.

En ausencia de patrones ambientales definidos (luz u oscuridad constantes) se dice que el organismo está en libre curso o *free running*, mostrando variaciones con un período cercano ("circadianas") al experimentado antes del aislamiento. Esta observación sugiere la existencia de un "reloj endógeno", cuya periodicidad es de aproximada-

mente 24 horas ("circa" 24 horas). De esta manera los factores ambientales actúan como sincronizadores biológicos, ajustando la periodicidad del reloj circadiano a la de exactamente 24 horas del medio ambiente. Estos relojes circadianos están presentes en todos los seres vivientes.

CARACTERÍSTICAS DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS

Los componentes de una variable rítmica pueden analizarse mediante una función cosenoidal. Los parámetros fundamentales de la función son (Fig. 87.1):

Período: (τ), definido como el intervalo de tiempo entre dos acontecimientos idénticos, es decir, la duración de un ciclo completo.

Mesor: valor medio de la variable estudiada, calculado a lo largo de un período completo.

Amplitud: diferencia entre el mesor y el valor máximo alcanzado por la variable durante el período.

Fase: valor instantáneo de una variable biológica en un momento dado. Para caracterizar la fase, lo más usual es determinar la hora del día en que la variable estudiada alcanza su valor máximo a lo largo del ciclo; a este punto se lo denomina "acrofase".

La amplitud de una variable, si bien es de gran importancia para la fisiología clásica, no está relacionada con la periodicidad de un ritmo biológico. Los cambios en amplitud tienen importancia en situaciones de desincronización, como la adaptación a turnos de trabajo rotatorios o el debilitamiento de los ritmos biológicos con la edad.

El "mapa de fases" es la representación de las acrofases de los distintos ritmos circadianos en un individuo y revela la relación temporal de los distintos procesos fisiológicos (Fig. 87.2). Los mapas de fase pueden modificarse transitoriamente en los viajes transmeridianos o en los turnos rotatorios de trabajo. Cuando esto sucede, el retorno a la normalidad (resincronización) no ocurre con la misma velocidad para los distintos componentes rítmicos. La disociación entre los diversos ritmos biológicos del organismo es la causa de la fatiga y el bajo rendimiento en estas situaciones (*jet-lag*; alteraciones en trabajadores en turnos). Los mapas de fase se alteran también en diversas afecciones crónicas. Un mapa de fase normal es un indicador claro del estado de salud de un individuo.

Una importante propiedad de los ritmos circadianos es su plasticidad ante la presencia del sincronizador externo (o *zeitgeber*, del alemán "dador de tiempo"). Los ritmos circadianos, de período (τ) que difieren de 24 horas, están constantemente sincronizados a 24 horas por la influencia del o de los *zeitgebers* ambientales.

El sincronizador ambiental más poderoso, tanto para los animales como para las plantas, es el ciclo luz-oscuridad, al que se suman en los mamíferos otros factores sociales y ambientales. *Zeitgebers* secundarios, como la disponibilidad de alimentos, el ruido o la temperatura, afectan significativamente a los ritmos circadianos en muchas circunstancias.

Existe un rango limitado de periodicidades sobre las cuales un *zeitgeber* determinado puede sincronizar el reloj endógeno. Mediante el uso de curvas de respuesta de fase, es posible estudiar el efecto de un estímulo sobre la fase de un marcador del sistema circadiano como es la actividad locomotora, dependiendo del momento en que el estímulo se aplique. La luz, por ejemplo, presenta una curva de fase característica cuando se aplica en condiciones de oscuridad constantes. Si el pulso de luz se da cerca del comienzo de la fase de actividad, produce un avance de fase del ritmo; en cambio si se realiza en la última etapa de la fase de actividad, lo retrasa (Fig. 87.3).

En cambio, la melatonina (la "hormona de la oscuridad") presenta una curva de respuesta de fase opuesta a la de la luz: su administración en horas de la mañana atrasa

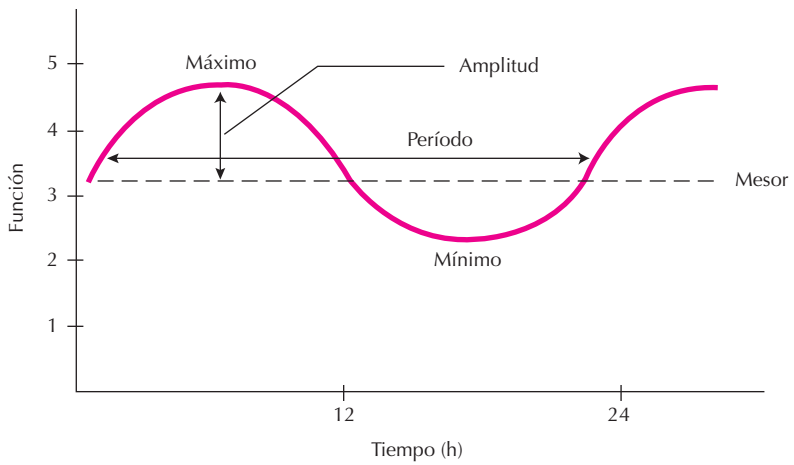


Figura 87.1. Parámetros de importancia en un ritmo circadiano. La longitud del ciclo es de aproximadamente 24 h. La amplitud, una medida del grado de variación dentro de un ciclo, es la diferencia entre el valor máximo y el valor medio, o mesor. El período es la duración de una oscilación completa.

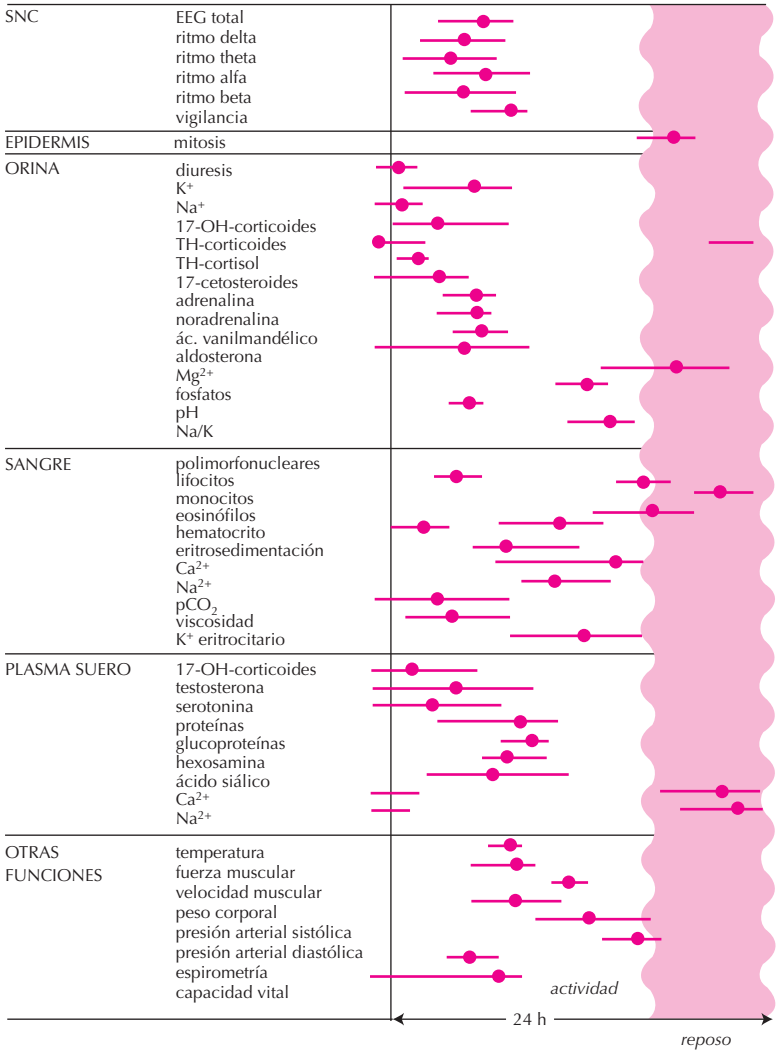


Figura 87.2. Mapas de fase de diversos ritmos circadianos humanos.

el período del ritmo, mientras que por la tarde produce adelantos de fase. De aquí surge la aplicación terapéutica de la melatonina en los cuadros de desincronización circadiana, a la cual nos referiremos posteriormente.

En todos los casos, las curvas de respuesta de fase indican que durante una parte temporalmente significativa del ciclo diario, los estímulos son ineficaces para modificar el período circadiano. Los períodos de sensibilidad se dan alrededor de las transiciones luz-oscuridad.

Distintos estudios realizados durante los últimos 15 años han indicado que la mayoría de los tipos celulares de un organismo pluricelular expresan ritmicidad circadiana. En los organismos pluricelulares, el conjunto de células que muestra oscilación circadiana en órganos y tejidos está sincronizado por un nivel jerárquicamente superior, el oscilador primario, sobre el cual el *zeitgeber* tiene un efecto más o menos directo. En los mamíferos y las aves, este oscilador maestro se halla en el hipotálamo, en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ).

Distintos fenómenos de membrana participan en la génesis de los ritmos. Este hecho es especialmente relevante en el análisis de los ritmos ultradianos de actividad eléctrica en neuronas, cuya frecuencia puede ser tan elevada como 0.5 kHz. La producción rítmica de potenciales de acción con distintos períodos es el resultado de procesos de membrana en los que intervienen canales iónicos, la permeabilidad selectiva a diferentes iones, la activación de segundos mensajeros y la cascada enzimática desencadenada por la interacción de neurotransmisores con sus receptores correspondientes. Participan además las conexiones intercelulares, químicas o eléctricas necesarias para el acoplamiento de las células del oscilador neuronal entre sí, y del reloj con los ritmos efectores. Uno de los modelos propuestos es el de una proteína "oscilatoria" que se fija periódicamente a la membrana para desencadenar cambios cíclicos en la permeabilidad iónica del oscilador circadiano.

En la *Drosophila* se han aislado cepas mutantes con período alterado para ritmos circadianos como el de eclo-

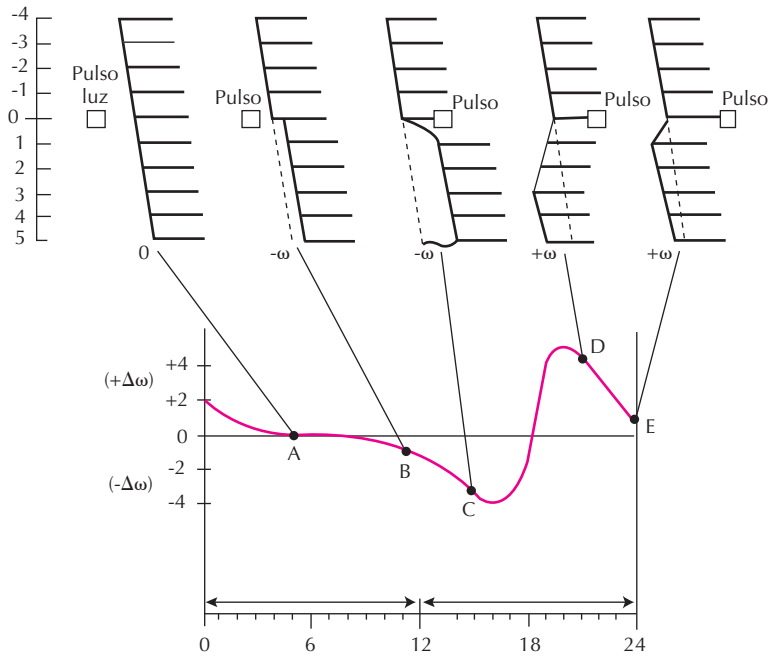


Figura 87.3. Curva de respuesta de fase. Se ha registrado la actividad locomotora en la rata durante 4 días en curso libre (L:O 0:24). Como el período es de unas 25 h, existe un desplazamiento del actograma a la derecha. En el día 4 se aplica un pulso de 15-60 min de luz en distintos momentos del día circadiano. Durante el día subjetivo no existen efectos. Los pulsos aplicados al final del día subjetivo producen retrasos de fase. Los pulsos de luz aplicados en la segunda mitad de la noche subjetiva producen adelantos de fase. Los retrasos de fase son inmediatos mientras que los adelantos de fase requieren unos días para manifestarse.

sión y el de actividad motora. En ciertos casos, las mutaciones fueron arrítmicas; en otros, los valores de τ eran mucho menores o mayores de 24 h. La denominación que se dio a los genes que producían la mutación en *Drosophila* con períodos menores o mayores de 24 horas fue *per S* (de *short period*) o *per L* (de *long period*), respectivamente. En concordancia con las leyes de la genética clásica, estas mutaciones fueron dominantes, semidominantes o recesivas. Mediante técnicas de biología molecular, fue posible clonar y secuenciar el gen per. Este gen consiste en un fragmento de ADN de 7.7 Kb. Ha podido transfectarse ARN mensajero proveniente de una mosca *per L* a una mosca *per S* estableciéndose la periodicidad correspondiente a *per L*.

En el hongo *Neurospora crassa* el ritmo efector estudiado fue el de crecimiento de las conidias. En estos hongos, como en la *Drosophila*, se aislaron mutantes con ritmos de períodos más cortos y más largos de 24 h. Las mutaciones fueron denominadas *frq* (por *frequency*), y también en este caso fueron dominantes, semidominantes o recesivas. Las mutaciones en el gen per de la *Drosophila* o en el gen *frq* de la *Neurospora* comprenden una serie alélica semidominante, que induce tanto la codificación de fotoperíodos cortos como largos, y arritmicidad. El gen *frq*, al ser donado, ha mostrado similitud con *per* y, en ciertos casos, secuencias idénticas. Este hecho significa que, por lo menos una parte del gen, ha permanecido inalterada desde hace más de 1 millón de años, el tiempo que se estima que ha transcurrido desde que animales, plantas y hongos se separaron.

La primera variedad de mamíferos con una mutación en el período de oscilación del sistema circadiano ha sido una cepa de hámsteres con un período endógeno mucho más corto que el normal (20-22 h frente a 23.5 h). Posteriormente se identificaron mutantes semejantes en ratones, lo que ha permitido avances en los estudios genéticos. Está hoy establecido que los mecanismos del reloj son genómicos, y en los últimos años ha habido un tremendo progreso en la elucidación de las bases moleculares del reloj circadiano.

Existen ritmos circadianos en la expresión de genes en todo el reino animal y vegetal, y a cada nivel de organización. Se han identificado genes que controlan ritmos circadianos (genes *per*, *tim*, *frq*, *clock*) y están en estudio los productos de estos genes. Los genes del reloj son una propiedad universal de los seres vivos, tan universal como el ciclo celular. Como existe una homología notable entre los genes involucrados desde la *Drosophila* hasta los seres humanos puede decirse que estos genes hablan un "idioma común", tan común como el del código genético.

El esquema aceptado en el momento actual es el siguiente (Fig. 87.4): dos tipos de proteínas reguladoras de la transcripción (del tipo PAS) inician el ciclo. Éstas son: 1) factores PAS1 (mBMAL1 en ratón, CLOCK en *Drosophila*, WC-1 en *Neurospora*) y tienen actividad periódica y transitoria, desencadenada en el ciclo precedente; 2) facto-

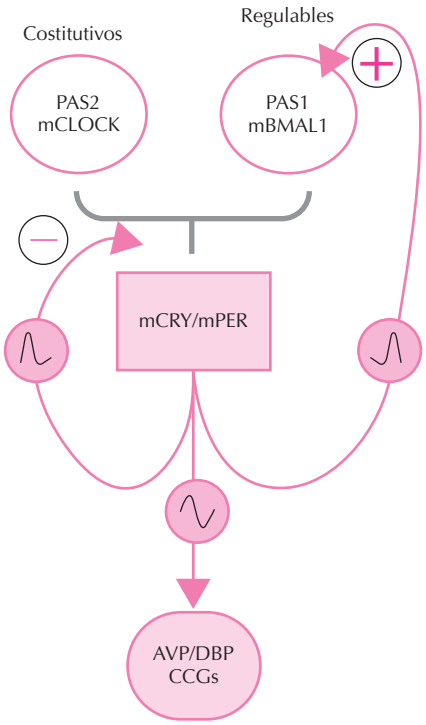


Figura 87.4. Hipótesis actual sobre el funcionamiento de los genes del reloj. Dos tipos de proteínas reguladoras de la transcripción PAS inician el ciclo. Los factores PAS1 tienen actividad periódica y transitoria, desencadenada en el ciclo precedente (p. ej. mCLOCK); los factores PAS2 son de actividad constitutiva (p. ej. mBMAL1). Existe dimerización transitoria con formación de heterodímeros lo que desencadena la expresión de los genes del reloj (mCRY, mPER). Como resultado se codifican proteínas funcionales cuyas funciones son entrar al núcleo e inhibir su expresión génica (retroalimentación negativa), estimular la síntesis de factores de transcripción PAS1 (retroalimentación positiva) y estimular genes "río abajo" (*downstream*) regulados por el reloj (p. ej., AVP, arginina vasopresina, CCGs: genes controlados por el reloj).

res PAS2 (mCLOCK en ratón, CYCLE en *Drosophila*, WC-2 en *Neurospora*) de actividad constitutiva. Existe dimerización transitoria con formación de heterodímeros (p. ej., mCLOCK-mBMAL1) que desencadena la expresión de los genes centrales del reloj. Como resultado se codifican proteínas funcionales (p. ej., mCRY/mPER en ratón, PER/TIM en *Drosophila*, FRQ en *Neurospora*), que tienen 3 funciones: a) entran al núcleo e inhiben su expresión génica (*feedback* negativo); b) estimulan síntesis de PAS1 (*feed forward* positivo); c) aumentan los genes "río abajo" regulados por el reloj (p. ej., síntesis de arginina vasopresina) (Fig. 87.4).

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA CIRCADIANO

En los mamíferos, el sistema circadiano está compuesto por:

a) un componente visual, integrado por fotorreceptores acoplados a vías visuales que median la sincronización;
b) estructuras marcapasos que generan la señal circadiana;
c) vías eferentes desde los marcapasos a los sistemas efectores.

En relación con los marcapasos circadianos, a comienzos de la década de 1970 se demostró que la destrucción de los NSQ produce la desaparición de numerosos ritmos circadianos en roedores. Por otra parte las neuronas de estos núcleos mantienen, *in vitro*, su actividad eléctrica sin modificación y muestran una curva de respuesta de fase ante la estimulación de las vías neurales participantes en los efectos de la luz, semejante a la obtenida *in vivo*.

Los NSQ son estructuras localizadas en la base del tercer ventrículo, sobre el quiasma óptico, en la parte anterior del hipotálamo. El número de neuronas de los NSQ es escaso y no supera algunas decenas de miles (unas 20 000 en la rata). El neurotransmisor más común en estas neuronas es el ácido γ-aminobutírico (GABA), presente en todas las neuronas constitutivas del NSQ. Otros neuropéptidos identificados en los NSQ son la arginina vasopresina, el neuropéptido Y y el péptido vasoactivo intestinal (VIP).

Las aferencias más importantes de los NSQ son las retinianas. Éstas llegan desde la retina a través de una vía directa, la vía retinohipotálamica, y de una vía indirecta, la vía genículo-hipotalámica. El haz retinohipotalámico también proyecta a las áreas hipotalámicas lateral y anterior y a la región retroquiasmática. El origen retiniano de estas proyecciones es una subpoblación de células ganglionares que presentan ante el estímulo lumínico una respuesta acromática y con alto grado de sensibilidad al nivel de luminosidad. Estas células no participan en el análisis de la visión. Además de las aferencias visuales de dichas células ganglionares, los NSQ reciben proyecciones de los núcleos del rafe, del tálamo, de otros núcleos hipotalámicos y del septum.

La eferencia fundamental de los NSQ es hacia otros núcleos del hipotálamo (núcleo paraventricular, ventro y dorsomediano, hipotálamo posterior), al rafe, al tálamo y al área preóptica. La lesión bilateral de los NSQ en los mamíferos elimina o altera ritmos circadianos como la actividad locomotriz, la ingesta de alimentos, la temperatura corporal, la actividad sexual, el ritmo de sueño lento y los ritmos endocrinos (secreción de ACTH, corticoides, prolactina y melatonina). En tales circunstancias otros *zeitgebers* secundarios, como la temperatura o la disponibilidad de alimentos, adquieren la función de sincronizadores primarios. Esta observación es compatible con la activación de osciladores alternantes que normalmente estarían bajo el control de los NSQ.

Quizá las experiencias más espectaculares en relación con la fisiología de los NSQ sean las de los transplantes en animales con lesión del propio NSQ. Los NSQ de feto de rata, transplantados en los ventrículos cerebrales o en el hipotálamo anterior de animales adultos, restauran la acti-

vidad circadiana perdida por la lesión previa de los NSQ eutópicos. En distintos experimentos pudo correlacionarse la capacidad de restauración de ritmos circadianos con la concentración de neuropéptidos, en particular VIP, en los fragmentos transplantados. Las pruebas definitivas las han dado experimentos sobre hámsteres con τ (período del oscilador endógeno) menor al normal (20-22 h frente a 23.5 h), llamada "mutación τ". El transplante cruzado de los NSQ entre animales mutantes y normales, resultó en la adopción del período circadiano del donante. Es decir, puede concluirse que los NSQ son osciladores primarios y no meros factores permisivos para la acción de otros osciladores.

ACOPLAMIENTO OSCILADOR-EFECTOR

La forma en que actúan los NSQ para sincronizar la actividad de los ritmos efectores es a través de proyecciones a los dos grandes sistemas de comunicación, el endocrino (a través de la inervación de la eminencia media) y el sistema nervioso autónomo. En los mamíferos se desconoce cómo se acopla la actividad de los NSQ con ritmos como por ejemplo el de actividad locomotora. Sí es conocida en cambio, la forma en que se acoplan los NSQ con las gónadas para producir los cambios estacionales del ciclo reproductivo. El órgano responsable del acoplamiento fotoendocrino es la glándula pineal, que actúa a través de su hormona melatonina.

Tradicionalmente la Cronobiología ha estudiado al sistema circadiano como un sistema modular en el que el flujo de información se dirige en sólo un sentido: fotorreceptor $\rightarrow$ oscilador $\rightarrow$ ritmos efectores. Sin embargo, recientemente se han introducido en el análisis del sistema circadiano conceptos como el de retroalimentación a distintos niveles de la secuencia anteriormente citada.. La retroalimentación desde los efectores al oscilador circadiano es un tema de importante aplicación terapéutica. Se han descrito efectos de la actividad locomotora sobre las curvas de respuesta de fase, las que dependen del grado de actividad física desarrollada por el animal. Esto permite modificar mediante el ejercicio físico programado las condiciones de oscilación del reloj en el hombre.

EL RELOJ CIRCADIANO HUMANO

Como ya hemos visto, los NSQ regulan la expresión rítmica del sistema circadiano a través de los dos grandes sistemas de comunicación del organismo: el sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo, que cambian, bajo el control del oscilador primario, en función de la hora del día.

En relación al sistema endocrino, numerosas hormonas muestran ritmos diarios en su secreción. Entre ellas, tanto la melatonina como el cortisol tienen importancia como señales de sincronización. La secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales fluctúa diariamente con un máximo en el amanecer, disminuyendo a niveles bajos durante la tarde. La melatonina se secreta en horas de la noche y su secreción es proporcional a la extensión de la fase de oscuridad. El cortisol y la melatonina son verdaderos "marcapasos químicos internos" de otros procesos fisiológicos. Debido a las variaciones rítmicas que presenta el cortisol, las pruebas funcionales para evaluar su secreción son más sensibles en la mañana y, terapéuticamente, los fármacos corticoides de actividad semejante al cortisol, que se usan en el tratamiento del asma y alergias, son más eficaces en horarios matutinos.

En relación a la función del sistema nervioso autónomo, pueden obtenerse pruebas de su variación diaria a partir del análisis de la actividad de distintos órganos y sistemas, entre ellos, y en forma particular, el cardiovascular. Existen ritmos diarios en la presión arterial, frecuencia cardíaca, volumen plasmático, función muscular miocárdica y respuesta cardiovascular a distintas hormonas. La consideración de estos cambios circadianos es de gran importancia para el diagnóstico de enfermedad. Existe un máximo de anormalidades electrocardiográficas hacia las 04:00 h en pacientes con alteraciones miocárdicas. La frecuencia de crisis cardíacas es máxima entre las 06:00 y 12:00 h. Es de interés que la hipercoagulabilidad sanguínea también es máxima en este momento.

En el sistema respiratorio, y debido entre otras causas al predominio nocturno de la actividad del sistema nervioso autónomo parasimpático, las crisis de asma son máximas durante la noche. Esta prevalencia nocturna del asma ha llevado a una terapéutica que tiene en cuenta los horarios de máxima sensibilidad.

Entre otras funciones corporales de relevancia clínica con periodicidad circadiana se encuentran las urinarias, como la formación de orina, el pH urinario, la excreción de Na^+, K^+ y Cl^- (con máximos durante el día) y la excreción de fosfatos y algunos ácidos (con máximos nocturnos). La función inmunitaria y la digestiva también presentan ritmos circadianos definidos.

Sin embargo, entre todas las funciones que presentan ritmicidad circadiana en el hombre, la alternancia sueño-vigilia es la más importante. Desde el punto de vista circadiano, el sueño es un requerimiento básico que no puede ser postergado por mucho tiempo. Aun pequeñas reducciones en el sueño normal producen caídas significativas en el rendimiento, en especial en horas de la noche. Si se priva a un individuo de sueño en forma prolongada, la carencia puede llevar a episodios de "microsueño", consistentes en crisis fugaces de sueño que pasan inadvertidas.

Estudios realizados en seres humanos en aislamiento han revelado varias características de la sincronización de los marcapasos del sueño y del ritmo de temperatura corporal. En aislamiento, los ritmos biológicos humanos presentan un τ de aproximadamente 24.5 - 25 h. Con el correr de los días se producen desfases entre los diferentes ritmos, de modo que pueden invertirse las relaciones normales, correspondiendo el máximo de temperatura corporal al momento de sueño y viceversa (desincronización interna). En casos extremos de desincronización interna la tempera-

tura corporal puede mantener un ritmo de 25 h, mientras que el sueño puede presentar períodos de 30 a 50 h, ocupando así unas 20 horas de cada ciclo.

LA DISRUPCIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS EN EL HOMBRE

Los dos grandes tipos de desincronizaciones de los ritmos biológicos son:

- las **externas**, derivadas de la necesidad del trabajo sobre bases de 24 horas, o de los vuelos transmeridianos,
- las **internas**, como consecuencia de alteraciones patológicas crónicas o del proceso normal de envejecimiento.

Hemos señalado ya que el organismo sano se caracteriza por un alto grado de orden temporal en su organización circadiana y las desviaciones de este orden son típicas de la enfermedad crónica. Un indicador de alteración cronobiológica consistente es la alteración en la amplitud de los ritmos. Ha sido claramente establecido por Aschoff que la estabilidad de un sistema circadiano está vinculada positivamente con la amplitud. Los sistemas circadianos de fases lábiles presentan menores amplitudes, por lo que las medidas que aumenten la amplitud son beneficiosas para el paciente.

Existen varias razones por las cuales los individuos que presentan una enfermedad crónica grave, que han sido sometidos a una intervención de cirugía mayor, o que están internados en una sala de terapia intensiva, tienen alterados sus ritmos biológicos. Desde el punto de vista ambiental, en cada uno de estos ejemplos las señales rítmicas son equívocas y débiles. Tomemos como ejemplo la rutina más o menos constante de una sala de terapia intensiva. El tratamiento del paciente (ventilación, perfusiones) es continuo y arrítmico, y la percepción del paciente a menudo está suprimida o disminuida por la inconsciencia o la inmovilidad.

Las alteraciones circadianas que se presentan en estos casos son variadas. Por ejemplo, puede haber pérdida completa de la ritmicidad diaria, debido a la supresión de la función del oscilador maestro por el estado patológico subyacente. Puede haber un período de *free-running* del reloj, con períodos de más de 24 horas, debido a la insuficiente capacidad de *zeitgeber* de las débiles señales ambientales. Los ritmos, si bien presentes, pueden estar disminuidos en amplitud debido a causas externas o internas. Por último, el reloj biológico puede presentar un período anormal debido a los episodios recurrentes de enfermedad o a la acción de los medicamentos empleados en su tratamiento.

Estas alteraciones son, en muchos casos, corregibles. Por ejemplo, una rutina ambiental adecuada en las salas de terapia intensiva, que aporte los elementos de sincronización necesarios para una recuperación cronobiológica racional, es eficaz para disminuir significativamente el tiempo medio de permanencia de los enfermos en este tipo de terapia de alta tecnología.

Otra situación de alteración cronobiológica común es el proceso de envejecimiento. A medida que la edad avanza la amplitud de los ritmos disminuye y aparece una "rigidez" mayor (Fig. 87.3), tendiendo a modificarse la oscilación intrínseca del reloj circadiano. Como consecuencia de esto se toleran menos los cambios bruscos en los *zeitgebers* ambientales, como por ejemplo el trabajo rotatorio, y se producen alteraciones del sueño que pueden tipificarse como "cronobiológicas", con un cuadro de adelanto de fase. Esta característica del envejecimiento está ligada al "reloj circadiano" en forma directa, más que al cambio del régimen de vida que conlleva la vejez.

Son cambios comunes en la edad avanzada el levantarse temprano, tomar siestas durante el día y presentar una temprana inducción del sueño, todo ello acompañado por una disminución en la amplitud de estos ritmos diarios. El sueño del anciano está marcadamente alterado con aumento en el número y duración de los episodios de despertar. Existe también alteración en los ritmos diarios de secreción de cortisol y otras hormonas, de la temperatura corporal, de la actividad motora, etc.

Estudios longitudinales han revelado una disminución en la amplitud y en el τ de distintos ritmos en función de la edad. Se pierde también la coordinación (relaciones de fase) entre los distintos ritmos circadianos. La razón de estos cambios está en la degeneración celular de los NSQ con una consecuencia directa de disminución de la longitud y amplitud de los ciclos.

Otro tipo de alteración de la estructura temporal es la desincronización externa; un ejemplo de esta desincronización es el síndrome de cambio de zonas horarias (*jet-lag*), que aparece después de haber realizado un viaje transmeridiano cruzando varias zonas horarias. El sistema circadiano endógeno del sujeto permanece sincronizado con la hora ambiental previa al viaje, y el ajuste al nuevo horario es lento, ya que se efectúa a un ritmo promedio de 60 minutos por día después de un avance de fase (vuelos hacia el Este) y 90 minutos por día después de un retraso de fase (vuelos hacia el Oeste).

El trabajo en turnos rotatorios es otro de los casos de desincronización externa; hoy en día representa una modalidad de organización laboral imprescindible para cualquier sociedad moderna desarrollada. Se estima que un 15% de la población laboral realiza algún tipo de trabajo en turnos, en áreas que comprenden tanto al sector de servicios como al industrial.

Es importante destacar que cualquiera que sea el esquema de trabajo en turnos que se adopte, se produce siempre una reducción de las horas de sueño, y la modificación del tiempo normal del sueño altera los ritmos circadianos. Es decir, tanto en el trabajo en turnos como en el trabajo extendido existen posibilidades de aparición de alteraciones cronobiológicas.

Un caso típico de irregularidades de la ritmicidad circadiana lo constituye la enfermedad depresiva, que se

acompaña de variaciones diurnas del estado de ánimo (mejoría a lo largo del día), alteraciones del sueño con insomnio matutino y anomalías en el patrón de secreción de varias hormonas. Dentro de este síndrome tienen entidad propia los trastornos afectivos estacionales que se caracterizan por episodios recurrentes de depresión en otoño, alternando con estado de ánimo normal o hipomanía en primavera y verano. Estos pacientes presentan síntomas vegetativos como fatiga excesiva e incremento del apetito, de la ingesta de hidratos de carbono y ganancia de peso. El 90% de los pacientes con depresión endógena se quejan de insomnio y presentan alteraciones en la continuidad del sueño. La luminoterapia es capaz de producir cambios de fase en el marcapasos circadiano endógeno (acción directa, vía retina) y ha resultado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas afectivos estacionales.

FUNCIÓN CRONOBIOLÓGICA DE LA MELATONINA

La glándula pineal es el principal mediador de la respuesta fisiológica ante los ritmos anuales, así como un potente modulador de los ritmos circadianos. La pineal es el nexo indispensable entre el medio ambiente luminoso y el SNC y endocrino; su función primaria es la secreción de melatonina, hormona producida en función del estado de iluminación ambiental. Se remite al lector al capítulo correspondiente de esta obra en relación con los aspectos fisiológicos de la glándula pineal (Capítulo 71).

En el momento actual la interpretación más aceptada sobre la actividad fisiológica de la melatonina es que la hormona actúa como un sincronizador estacional de ritmos anuales endógenos. El sistema neuroendocrino es capaz de percibir el cambio en la longitud del fotoperíodo mediante la secreción de melatonina. Cabe preguntarse cómo ese mensaje es decodificado por los órganos efectores. Existen dos hipótesis generales para explicar este proceso: una de ellas es la hipótesis del reloj de arena, por la cual el organismo mide la duración de la fase luz-oscuridad por la acumulación o carencia de algún producto metabólico durante el día o la noche (melatonina). La segunda hipótesis postula la existencia de dos ritmos endógenos: un ritmo de 24 horas y un ritmo de sensibilidad tisular a la hormona (ventana de sensibilidad). Acorde con ello, la respuesta del organismo a un determinado mensaje de melatonina puede ser comprendida sólo cuando la señal coincida con el período de sensibilidad del tejido efector. Se han clonado tres sitios receptores para la melatonina localizados en membranas y existe evidencia de su actividad sobre receptores nucleares específicos. Asimismo, la melatonina actúa en forma directa en procesos como la generación de radicales libres (es un potente antioxidante) y por acción directa sobre proteínas del citoesqueleto o la calmodulina.

Para ejercer sus efectos, la hora en que se administra la melatonina es crítica. En animales de experimentación y en el hombre se detecta un período vespertino de sensibilidad en las últimas horas de luz, y un breve período de sensibilidad precediendo al comienzo del día. Hacia el final de la tarde se observa un aumento en los sitios de unión para la melatonina en membranas cerebrales. La inyección de melatonina durante el período diario de sensibilidad produce inhibición de la captación de 2-desoxiglucosa en el NSQ, un indicador de la actividad metabólica de la región cerebral. Y alteración de la expresión de los genes del reloj, como *per*, *Bmal* y *clock*. El efecto *in vitro* de la melatonina sobre la actividad eléctrica del NSQ también muestra un ritmo diario que se correlaciona con los períodos de sensibilidad neuroendocrina para la hormona.

La investigación clínica orientada a elucidar la naturaleza y función de la glándula pineal debe considerar una serie de peculiaridades provenientes de su particular fisiología. La melatonina puede determinarse por radioinmunoanálisis en sangre, saliva y orina. Su ritmo circadiano, con máxima secreción nocturna, hace crítica la forma de obtención de las muestras. Este ritmo circadiano es poco susceptible de ser modificado por variaciones humorales o por medicamentos, por lo cual la estandarización de un test práctico y reproducible de estimulación o inhibición no es practicable en el momento actual. La determinación urinaria del metabolito hepático de la melatonina, 6-sulfatoximelatonina, ofrece también un método conveniente de evaluación de la secreción endógena del compuesto pineal.

Si bien la secreción de la melatonina es reproducible día a día en un mismo individuo, existe un amplio rango de variabilidad interindividual. Asimismo debe destacarse que, aunque los niveles circulantes de una hormona son una indicación de su actividad biológica, en numerosas ocasiones un cambio de sensibilidad del tejido efector (por ejemplo, un descenso o aumento en el número de receptores específicos) condiciona modificaciones en la actividad hormonal sin cambios en los niveles circulantes de la hormona.

Todo esto hace difícil obtener conclusiones de los estudios clínicos que tratan de analizar el papel de la glándula pineal en diferentes situaciones, a través de la mera determinación de la concentración plasmática o urinaria de la hormona y/o de sus metabolitos. Resultados en plaquetas humanas indican que el ritmo de sensibilidad a la melatonina puede controlarse en el hombre a través de indicadores periféricos. Las distintas funciones plaquetarias (agregación, producción de tromboxano B2, secreción de gránulos densos) se afectan de forma máxima por la melatonina hacia el final del período de luz, momento en que la respuesta neuroendocrina a la melatonina es mayor.

La melatonina constituye un elemento idóneo para modificar la periodicidad de los ritmos circadianos, o inducirlos en situaciones en las que tales ritmos se amortiguan o desaparecen. La incorporación de la melatonina como fármaco abre la posibilidad de manipular en forma directa el sistema circadiano en el hombre. Se han utilizado distintas vías de administración de melatonina: oral, intravenosa, por spray nasal, parche dérmico o parche gingival. Luego de la administración bucal, la concentración de melatonina alcanza su máximo en 1 hora, y disminuye

con una vida media de 30-50 min. El máximo se obtiene aún antes tras la administración parenteral o intranasal de melatonina. Estos cambios rápidos en las concentraciones circulantes difieren marcadamente del aumento y disminución de melatonina que ocurre normalmente cada noche.

El margen de seguridad del tratamiento con melatonina es alto. Se han utilizado dosis de 1 g/día durante meses con mínimos efectos adversos (somnolencia) y sin signos de acción tóxica en hígado, riñones o médula ósea. Se han efectuado estudios de toxicidad subaguda en pacientes con melanoma tratados en algunos casos durante 5 años, con resultados semejantes.

En el hombre la melatonina administrada en forma oral tiene tanto un efecto sincronizador del oscilador circadiano como un efecto promotor del sueño. Hemos señalado anteriormente que, como todo agente que actúa sobre el reloj circadiano, la administración de melatonina produce una típica curva de respuesta de fase, es decir, se obtienen adelantos de fase cuando se administra en las últimas horas de la tarde o en la noche, y retrasos de fase al inyectarse en la mañana. Esta curva de respuesta de fase es opuesta a la que se obtiene con la luz. En los períodos intermedios tanto la melatonina como la luz carecen de efectos sobre el oscilador circadiano.

En relación con la acción promotora del sueño de la melatonina, los primeros estudios fueron llevados a cabo mediante administración intranasal. Como se ha señalado, la vía más utilizada hoy es la oral. La administración de melatonina en horas del mediodía disminuye la latencia del sueño, la temperatura corporal y la vigilancia. Estos efectos sobre la temperatura corporal parecen participar, además de los efectos sobre el reloj circadiano, en la inducción del sueño. En efecto, las pruebas acumuladas permiten concluir que la acción reguladora fisiológica de la melatonina en el sueño es el resultado de una acción combinada de su efecto promotor del sueño, su efecto de resincronización y su acción sobre la temperatura corporal.

Una de las aplicaciones mejor definidas de la melatonina es su utilidad en trastornos circadianos del sueño, como el síndrome de fase retardada del sueño, el *jet-lag*, los trastornos del trabajo en turnos, el insomnio en la edad avanzada y las alteraciones periódicas del sueño, como la que se observa en ciertos tipos de ceguera.

Como mencionamos ya, se denomina *jet-lag* al cuadro de desincronización externa que se produce cuando un individuo atraviesa varios husos horarios en cortos períodos de tiempo. Los distintos ritmos circadianos se adaptan al nuevo horario con una velocidad de aproximadamente 1 día/hora de diferencia horaria. Las estrategias recomendadas para adaptarse a la nueva situación comprenden un estricto respeto del nuevo horario y exposición a luz brillante (más de 2000 lux) en aquellas horas del día correspondientes a la noche del sitio de partida. Varios estudios han demostrado que dosis de melatonina entre 0.1 y 5 mg son efectivas para reducir el tiempo de resincronización en varios días. Este efecto se acompaña de una disminución importante, e incluso desaparición, de los signos del *jet-lag*.

En el trabajo en turnos se observa, como en el *jet-lag*, una desincronización por causas externas que demanda que el individuo se mantenga despierto en horarios normalmente correspondientes al sueño. Como en el caso del *jet-lag*, las estrategias recomendadas para la adaptación comprenden un estricto respeto de las rutinas del nuevo horario y la exposición a luz brillante en las horas del día correspondientes al sueño en el turno diurno. El tratamiento con melatonina en concentraciones de 2-5 mg produce beneficios apreciables en la capacidad para dormir en el momento deseado en los trabajadores en turnos.

El trastorno conocido como síndrome de fase retardada del sueño se caracteriza por la incapacidad persistente y crónica para conciliar el sueño antes de las 3-4 de la mañana, acompañado por una longitud normal del sueño. Si, como generalmente ocurre, el paciente tiene obligaciones laborales en los horarios habituales matutinos, las dificultades pueden ser extremas y conducen a conflictos personales y laborales de importancia. Inicialmente se trató este cuadro con técnicas como la cronoterapia, consistente en pedir al paciente que duerma cada día una hora más tarde, hasta coincidir el período de sueño con el momento deseado. También se ha utilizado luz brillante por la mañana, que, como hemos mencionado, produce adelantos de fase y por lo tanto, adelanto del comienzo del sueño y de la hora de despertar.

La melatonina es de gran utilidad en el síndrome de fase retardada del sueño. Administrada hacia las 18:00 - 19:00 h cada día produce adelantos de fase, es decir, existe tanto adelanto del comienzo del sueño como de la hora de despertar. Ya señalamos que esto es debido a la particular curva de respuesta de fase de la melatonina, inversa a la de la luz.

Distintas estadísticas indican que en más del 50% de los ciegos se observan alteraciones del sueño. En situaciones de ceguera total se presentan alteraciones del sueño imputables a la expresión en libre curso de la periodicidad del oscilador circadiano (unas 25 h). La explicación más aceptada para esta alteración es la ausencia o débil presencia del principal sincronizador ambiental, la luz. El sueño (y la secreción endógena de melatonina) comienzan así aproximadamente una hora más tarde cada día, lo que se manifiesta en trastornos en unos 10-15 días (cuando el sueño coincide con el día) y desaparece en los 10-15 días subsiguientes (cuando el sueño coincide con la noche externa), para reiniciarse el ciclo. Diversos estudios han indicado que la melatonina (2 a 5 mg) es útil en estos pacientes para reemplazar al sincronizador ambiental, al menos en el caso del ritmo sueño-vigilia, y que la hormona pineal está estrechamente relacionada con el efecto de la luz. En situaciones de ceguera incompleta, la débil percepción de la luz es muchas veces insuficiente para mantener la sincronización del ritmo de sueño-vigilia y en estos casos la aplicación de la melatonina ha demostrado ser también efectiva.

Una clara aplicación farmacológica de la melatonina la constituye el insomnio observado en la edad avanzada. Como ya hemos mencionado, en forma fisiológica y con la

edad, el ritmo sueño-vigilia se altera, con disminución de la amplitud de oscilación, es decir, tanto un sueño superficial y pobre como somnolencia durante el día y disminución de la alerta. Esto coincide con una disminución de la amplitud del ritmo de melatonina y de la temperatura corporal.

No sólo existe en estos pacientes (que en ciertas estadísticas representan más del 50% de la consulta médica en edades mayores de 60 años) una disminución de amplitud de los ritmos circadianos sino que también hay una tendencia al empobrecimiento del efecto de los sincronizadores ambientales, lo que lleva a un cuadro de fase retardada del sueño. La administración de 2-5 mg de melatonina 30-60 min antes de dormir es de gran utilidad para revertir estos trastornos, ya que produce un adelanto de fase del sistema circadiano y aumento de la amplitud de su principal señal sincronizadora. Esto conduce a la mejoría, no sólo de la calidad del sueño sino también de la alerta, una diferencia sustancial con lo que normalmente se obtiene con hipnóticos como las benzodiazepinas, que en muchas oportunidades mejoran el sueño con deterioro del alerta durante gran parte del día.

En relación con las enfermedades psiquiátricas, hemos mencionado que se han planteado distintas hipótesis sobre alteraciones del reloj circadiano. Estas alteraciones están documentadas en la depresión mayor, donde se presentan una disminución en la latencia del sueño REM, un horario de despertar más temprano que lo habitual y variaciones diarias en la afectividad. En numerosos estudios, aunque no en todos, se ha verificado una disminución de la concentración nocturna de melatonina en pacientes deprimidos. Es de importancia para la interpretación de estos estudios el tomar adecuadamente en cuenta las diferencias por edad, sexo y estación del año, así como la coexistencia o no de ataque de pánico. El estrés que acompaña al cuadro de pánico es responsable de un aumento de la melatonina pineal. Es interesante que observaciones relacionadas con un déficit probable de melatonina en la depresión mayor se han correlacionado con pruebas clínicas sobre la actividad terapéutica de la melatonina asociada con antidepresivos en estos pacientes.

Otra aplicación de importancia para la melatonina son los trastornos del sueño en la enfermedad de Alzheimer, atribuidos a la severa alteración de los NSQ en estos pacientes. En distintos estudios se ha verificado la eficacia de la melatonina tanto para mejorar el cuadro de disrupción cronobiológica como para aminorar el deterioro cognitivo.

Hemos dejado para último término el análisis de la enfermedad afectiva estacional, por constituir el caso más claro de patología psiquiátrica vinculada con trastornos cronobiológicos. Dado que existen numerosas pruebas sobre la estacionalidad de la secreción de melatonina en el hombre, y en vista de que la luz de intensidades mayores a 2500 lux (que suprime la secreción de melatonina) tiene efectos beneficiosos en estos enfermos, fue formulada años atrás la llamada "hipótesis melatoninérgica" de la enfermedad depresiva estacional.

Esta hipótesis no se ha visto avalada por observaciones posteriores. En particular, puede mencionarse que: a) en pacientes expuestos a dos esquemas diferentes de exposición a la luz ("fotoperíodos esqueleto"), uno que reproduce el efecto de los días largos del verano y otro que reproduce el de los días cortos del invierno, se observó respuesta a la luminoterapia en ambos casos, a pesar de que sólo el grupo de días largos mostró supresión de la secreción de melatonina; b) la supresión de la secreción de melatonina por administración de bloqueantes β-adrenérgicos no tuvo efecto terapéutico en pacientes con enfermedad afectiva estacional.

Otra hipótesis planteada en relación con la enfermedad afectiva estacional ha sido la del retardo de fase de los ritmos circadianos. Se ha postulado que la luminoterapia en horas de la mañana es efectiva porque corrige el retardo de fase anormal. Este retardo de fase está documentado en el retraso del aumento inicial de melatonina, observable hacia las 18:00 h en individuos normales, y considerado un marcador preciso de la fase circadiana. Sin embargo, no existe aval para un efecto únicamente matutino de la luz: la luz vespertina, o en cualquier momento del día, ha sido también eficaz en pacientes con enfermedad afectiva estacional, a pesar de producir efectos opuestos sobre el oscilador circadiano. Estudios más recientes han registrado una supersensibilidad a la acción supresora de la luz ambiental sobre la secreción de melatonina en enfermos con depresión estacional.

Dentro de la medicina científica, el interés mayor de la melatonina está centrado en el momento actual en sus posibilidades terapéuticas como regulador natural del ritmo de sueño-vigilia. La razón de este efecto es que en varias de estas situaciones clínicas se verifica una alteración en el ritmo diario de melatonina (con máximos fuera de los habituales durante la noche) o, como en el caso de los ancianos, existe una disminución de la amplitud del ritmo diario del compuesto pineal.

CRONOPATOLOGÍA

La incidencia de una enfermedad en el tiempo, su momento de aparición y la hora en que se dan sus crisis han sido parte importante en la identificación semiológica desde la antigüedad. Se sabe desde mucho tiempo atrás que el ataque de gota se desencadena "con el canto del gallo", o que el dolor articular matinal es característico de la artritis reumatoide. Puede diagnosticarse la úlcera gastroduodenal por la distribución diaria de sus crisis dolorosas, y las crisis asmáticas son preponderantemente nocturnas, lo mismo que ciertas formas de epilepsia. En las psicosis maníaco-depresivas o en algunas leucemias la periodicidad de las crisis no está en relación con las horas del día sino con los días o las semanas. Para muchas enfermedades existe una clara patología estacional. Se han descrito epidemiológicamente diversos ritmos anuales, como las variaciones estacionales en la rinitis alérgica, los suicidios y las enfermedades infecciosas.

Estudios epidemiológicos y clínicos llevados a cabo en las últimas dos décadas han demostrado la certeza de estas observaciones clínicas. Por ejemplo, se sabe, como lo dice la semiología médica clásica, que la incidencia de angina de pecho es mayor por la mañana, en concordancia con cambios en la circulación coronaria, y que los esfuerzos físicos en este momento del día producen con frecuencia infarto de miocardio. También se sabe que la agregación plaquetaria es máxima por la mañana, lo que contribuye a la mayor incidencia de infartos.

Tradicionalmente, estas variaciones diarias, mensuales o anuales en la patología de diversas enfermedades se atribuyeron sólo a causas de índole externa. El desarrollo de la Cronobiología ha permitido descubrir que, además de estos factores externos, existen cambios diarios y anuales en la susceptibilidad del organismo a los agentes patógenos.

La Patología clásica sostiene que un proceso patológico de naturaleza periódica está vinculado en forma preponderante al agente etiológico. Por ejemplo, en el caso del asma bronquial se atribuye su máximo nocturno a la posición corporal o a un reflujo esofágico. Para la Cronobiología intervienen otros factores en la génesis de las crisis nocturnas de asma bronquial. Estas crisis están vinculadas con ritmos diarios en el diámetro bronquial, en la secreción de cortisol y catecolaminas, y en la respuesta bronquial.

Otro ejemplo es la hipertensión arterial. Los estudios de registro continuo indican que los normotensos y los hipertensos tienen ritmos diarios con aumentos a partir de la última parte de la noche, máximos diurnos y disminuciones con el reposo y el sueño. En muchos momentos del día las curvas de presión arterial de hipertensos y normotensos se superponen, hecho que hace imposible el diagnóstico adecuado con sólo unas pocas medidas aisladas. De aquí la necesidad de estudios de monitorización continua durante 24 horas de la presión arterial para llegar al diagnóstico correcto. Diversos factores controlan las variaciones diarias de la presión arterial, entre ellos los niveles plasmáticos de varias hormonas o la estructura de la personalidad.

En numerosos procesos patológicos es posible verificar una alteración persistente de los ritmos circadianos. Hemos citado ya que toda enfermedad crónica mayor evoluciona con alteración en algún tipo de ritmo biológico. En Endocrinología las alteraciones glandulares se exteriorizan con frecuencia por cambios en los ritmos circadianos hormonales. En Oncología, uno de los primeros signos de malignidad celular es la pérdida de la variación diaria en las mitosis.

Los antiguos médicos hablaban del *primum non nocere* (lo primero, no dañar) y de la *restitutio ad integrum* (restauración del organismo a su total normalidad). La Cronobiología, la Cronofarmacología y la Cronopatología permiten al clínico prescribir medicamentos en los momentos y dosis adecuadas para: a) no perturbar las funciones fisiológicas del enfermo, incluidos sus ritmos biológicos; b) restaurar la estructura temporal mediante la normalización de los ritmos biológicos perdidos. En este sentido cumplen ampliamente con los aforismos citados.

CRONOTOXICOLOGÍA

Desde 1955 es conocida la existencia de un ritmo diario en la susceptibilidad ante distintos agentes nocivos físicos y químicos. Este ritmo se observa en condiciones constantes ambientales y en diferentes especies animales, lo que descarta que se deba a factores meramente externos. Es decir, la hipótesis, aceptada implícitamente sin demostración, de que los efectos tóxicos o terapéuticos de un agente no varían en función temporal debe ser rechazada.

Las primeras experiencias sobre cronotoxicidad humana fueron realizadas a comienzo de la década de 1960, utilizando la reacción dérmica producida por la inyección de histamina; el área del eritema aproximadamente se duplica entre un mínimo matutino y un máximo vespertino. Posteriormente, se identificó un ritmo semejante en la sensibilidad bronquial a la histamina. En la mujer existe un ritmo circamensual en la respuesta dérmica a la histamina, con un máximo en el primer día de la menstruación.

Otro ejemplo de cronotoxicidad en el hombre lo aportan los estudios sobre intoxicación alcohólica. Los efectos del etanol son más deletéreos en el comienzo de la fase de actividad, por la mañana que hacia la noche.

En las evaluaciones realizadas en animales de experimentación en condiciones constantes de iluminación ha podido verificarse que los ritmos en cronotoxicidad persisten, indicando su naturaleza endógena. Para distintos fármacos citostáticos utilizados en el tratamiento del cáncer el ritmo endógeno de temperatura es un buen marcador del momento adecuado para administrar la dosis terapéutica, que varía de agente a agente. Una consecuencia práctica es que la hora local puede no ser un marcador de valor para determinar la dosis tóxica o terapéutica de un fármaco, sino la estructura de los ritmos biológicos del paciente, como el ritmo de la temperatura.

¿Por qué varía la actividad tóxica de un fármaco en función de la hora del día? En primer lugar deben considerarse los procesos de absorción, de transporte, de distribución y de eliminación de un agente químico. Estos fenómenos son conocidos como la "cronofarmacocinética" de un fármaco (qué le hace el organismo al fármaco, en función del momento de administración). En segundo lugar, debe tenerse en cuenta el efecto del fármaco sobre el órgano estudiado, es decir, la variación diaria de la respuesta de un órgano ante el tóxico. A este fenómeno se lo denomina "cronoestesia".

Desde el punto de vista toxicológico, los ritmos en destoxificación de sustancias son de máxima importancia. Se llevan a cabo por reacciones de tipo I (transformaciones químicas elementales como oxidación, reducción, hidrólisis) y reacciones de tipo II (en las que interviene una conjugación con sustancias más polares, como el ácido glucurónico). Las enzimas responsables de estas reaccio-

nes se encuentran en diversos órganos como el hígado, el riñón y el pulmón, y presentan variaciones circadianas en su actividad.

Se han estudiado diversos ejemplos de cronotoxicidad hepática (efectos del cloroformo), renal (acción de diferentes antibióticos, citostáticos), gastrointestinal (aspirina, antibióticos, etanol), hemática (fármacos citostáticos) y neural (ototoxicidad de antibióticos). Sin embargo, y a pesar del peso de estas pruebas en favor de la variación temporal de la actividad tóxica de un compuesto, aún no se ha incorporado el concepto de tiempo en la determinación de la dosis letal 50 (la requerida para eliminar al 50% de la población de animales de experimentación examinada), una de las pruebas necesarias para la aprobación del uso de un fármaco por las autoridades sanitarias.

CRONOFARMACOLOGÍA

La posibilidad de que la acción de un medicamento variara con la hora del día fue planteada en 1814 por el médico francés Julien Virey. En 1939, Arthur Jöres, otro pionero de la Cronofarmacología, hablaba de la "estupidez de (administrar un fármaco) 3 veces por día"... Sin embargo, la Cronofarmacología como ciencia tiene su origen formal hace sólo 20 años.

La Cronofarmacología estudia los efectos de los medicamentos: a) en función del tiempo biológico (horas en un ciclo de 24 horas, meses en un ciclo de un año), y b) sobre los parámetros que caracterizan a los ritmos biológicos. Son tres los conceptos básicos en Cronofarmacología: 1) cronofarmacocinética; 2) cronoestesia; 3) cronergia.

Hemos mencionado los dos primeros en el punto anterior. Se denomina cronofarmacocinética a la variación en el tiempo de parámetros farmacocinéticos de un medicamento (concentración máxima en plasma, tiempo para alcanzar esta concentración, vida media, área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo, depuración). La cronoestesia corresponde a las variaciones en el tiempo de la susceptibilidad de un sistema (receptor, membrana celular, organela intracelular, tejido, órgano) ante un medicamento.

El nuevo concepto introducido aquí es el de "cronergia". Esta define a las variaciones en función del tiempo de la respuesta del organismo entero. Comprende tanto los efectos deseados ("cronoeficacia") y los indeseados ("cronotoxicidad"). La cronergia es el resultado tanto de la cronofarmacocinética como de la cronoestesia de un medicamento.

Las funciones celulares del organismo están programadas en función del tiempo. No es entonces de extrañar que la eficacia y el metabolismo de un medicamento varíen en función del momento del día en que es administrado. Existe actualmente información sobre variaciones diarias en la actividad de numerosos medicamentos. Una lista incompleta comprende a los anestésicos, los ansiolíticos, las benzodiazepinas, los antidepresivos, los antiepilépticos, las anfetaminas, el etanol, los analgésicos, los antipiréticos, los antiinflamatorios, los antibióticos, los fármacos citostáticos, los antiarrítmicos, los antihipertensivos, los cardiotónicos, los diuréticos y diversas hormonas.

Algunos aspectos metodológicos son de interés en relación con la investigación clínica en Cronofarmacología. En primer lugar, es necesario conocer el tipo de sincronización circadiana que presenta el individuo; es decir, si es "alondra" o "búho". Existen diferencias significativas de varias horas en la acrofase de diversos ritmos biológicos entre un individuo que se levanta a la 06:00 h y se acuesta a las 21:00 h y otro que se levanta a las 08:00 h y se acuesta a la 01:00 h del día siguiente. Por supuesto, varios (más de 2) puntos horarios son necesarios para definir la cronofarmacología de un agente determinado. Asimismo, la época del año es de importancia, ya que existen datos fehacientes sobre variaciones circanuales en la actividad de varios agentes terapéuticos.

Una consideración aparte merece el vínculo entre los ritmos de alimentación y los fenómenos cronofarmacológicos. Está claro que el volumen y la calidad del contenido gastrointestinal afectan a la absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Por lo tanto, la secuencia de comidas podría actuar como un "enmascarador" de los ritmos, es decir, un fenómeno capaz de alterar un ritmo circadiano, aunque en sí mismo sea incapaz de generarlo.

Otro factor a considerar es el de los cambios diarios en la capacidad de transporte de los medicamentos en el plasma. Por ejemplo, la unión máxima de fármacos como lidocaína, valproato, diazepam o carbamazepina a proteínas plasmáticas se manifiesta durante la fase de actividad (por la noche en la rata, por la mañana en el hombre), hecho que resulta en un cambio de entre 10 y 30% en la cantidad de fármaco libre en función de la hora del día. Hemos señalado ya que el metabolismo hepático de tóxicos, y por ende de medicamentos, presenta ritmos diarios. Estos se verifican, por ejemplo, en la actividad de enzimas tipo I y II del hígado, o en el flujo hepático.

Otro aspecto de importancia a considerar es el de la depuración renal de los medicamentos. Diversas funciones renales presentan ritmos circadianos; tal es el caso de la filtración glomerular, la circulación renal, el pH urinario y la reabsorción tubular proximal y distal. Este hecho influye significativamente en la cronofarmacocinética de los medicamentos. En el caso de los diuréticos, su efecto está influido por las variaciones circadianas de la función renal.

La utilización de bombas programables de perfusión continua para la administración de distintos medicamentos, por ejemplo, los citostáticos, ha planteado recientemente varios problemas en relación con la cronofarmacocinética. Por ejemplo, ha sido demostrado que la administración de un medicamento a velocidad constante no resulta en concentraciones constantes del fármaco, sino variables, debido a la suma de ritmos circadianos en los factores citados previamente (metabolismo hepático, excreción renal, etc.). En ciertos casos, la variabilidad que se observa no es periódica sino de tipo caótico. Distintos esquemas de perfusión variable en onda sinusoidal de 24 horas de período han

resultado en mejores niveles terapéuticos con disminución de efectos tóxicos, un ejemplo de cómo una terapéutica cronobiológica adecuada restituye la función circadiana perdida.

Hemos mencionado que los niveles plasmáticos de una sustancia no bastan para explicar los cambios circadianos en la respuesta de un sistema celular, de un tejido o de un órgano. El concepto de cronoestesia describe la variación en la respuesta de un sistema celular a un medicamento en función de la hora y ante la perfusión constante del mismo. Un ejemplo clásico es la actividad broncodilatadora de la teofilina, que es mucho más pronunciada por la noche, aun en presencia de niveles plasmáticos que no varían, o son menores, que a la mañana.

Los fenómenos cronoestésicos son consecuencia directa de los ritmos circadianos en los receptores para fármacos y sustancias endógenas presentes en distintos tejidos. Estos ritmos condicionan que la sensibilidad de un tejido cambie en forma horaria, independientemente de los niveles plasmáticos constantes de un fármaco. En nuestro laboratorio hemos estudiado la existencia de distintos ritmos circadianos en receptores cerebrales para hormonas y neurotransmisores, y dichos estudios, en conjunción con muchos otros publicados en la literatura médica internacional, avalan la conclusión de que existen ritmos significativos, tanto diarios como estacionales en la respuesta de distintos tejidos y órganos.

Los datos clínicos sobre cronoestesia en el hombre están limitados a ciertos órganos y tejidos accesibles a la aplicación local de los medicamentos. Así, se ha determinado que existen ritmos circadianos en la reactividad del árbol bronquial a la aplicación tópica de diversos agentes, en las reacciones eritematosas de la piel ante fármacos o alergenos, o en la duración de la anestesia local.

CRONOTERAPIA

La descripción de los ritmos biológicos en Fisiología, en Patología, en Toxicología y en Farmacología clínica ha dado origen al nacimiento de una nueva disciplina, la Cronoterapia.

Un primer objetivo de la Cronoterapia es la restauración de la estructura temporal alterada o perdida que se observa en la mayoría de las enfermedades crónicas. Por ejemplo, en una insuficiencia corticosuprarrenal, la administración de 2/3 de la dosis de cortisol a las 08:00 h restablece el ritmo circadiano de corticoides, que es a su vez responsable de los ritmos circadianos en una gran variedad de funciones orgánicas. Agentes como la melatonina o las benzodiazepinas de acción ultrarrápida, que cambian el período de los osciladores circadianos, constituyen herramientas idóneas en este sentido.

Un segundo objetivo de la Cronoterapia es la optimización de la hora de administración de un medicamento, teniendo en cuenta tanto su tolerancia como su efecto terapéutico. Por ejemplo, distintos tratamientos anticancerosos presentan máxima actividad para controlar el crecimiento de un tumor experimental en el ratón en distintos momentos del día.

Un tercer objetivo de la Cronoterapia es la detección de las variaciones rítmicas en los signos y síntomas de la enfermedad a fin de decidir el momento más adecuado para la administración del medicamento. Este hecho se basa en datos epidemiológicos; por ejemplo, el infarto de miocardio se produce con mayor frecuencia en horas de la mañana, momento en que la agregación plaquetaria es también mayor. Como a su vez el agente antiagregante aspirina es menos tóxico para la pared gástrica en horas de la noche, resulta lógico utilizar la aspirina en horarios nocturnos para prevenir el aumento de agregabilidad plaquetaria y así reducir el riesgo del infarto de miocardio. En este sentido, es de interés acotar que el efecto antiagregante de otro fármaco utilizada en práctica clínica, la heparina, es también mayor durante la noche. No sólo las periodicidades circadianas son de importancia en Cronoterapia. Las variaciones ultradianas (menores de 24 horas) son relevantes en el caso de diversas hormonas, por ejemplo, el tratamiento con factor liberador de hormona luteinizante.

En cuanto a las oscilaciones infradianas (períodos mayores de 24 horas), es de importancia consignar las estacionales. Es sabido que existen ritmos estacionales en el efecto de la corticotrofina sobre la masa muscular y la fatiga, o en el efecto de la insulina en diabéticos insulinodependientes (más necesidad de insulina en verano). Ciertos cuadros vinculados con la periodicidad menstrual, como el síndrome de tensión premenstrual, son el resultado de alteraciones en el período del reloj circadiano.

Con base en todo lo antedicho, puede afirmarse que una terapéutica fundada en "niveles constantes" de medicamento, obtenidos por ejemplo mediante "3 dosis diarias iguales", conlleva una serie de riesgos inaceptables en la práctica médica. La administración de dosis iguales, equidistantes y repetidas de un medicamento, o de una perfusión continua a flujo constante no produce efectos constantes, sino una variación errática de efectos deseados y no deseados. Una concentración plasmática constante de un medicamento no está asociada a un efecto constante a través del tiempo. Por el contrario, una concentración plasmática constante puede ser ineficaz en ciertas horas y tóxica en otras. Esto es lo que Jöres llamó "la estupidez de 3 veces por día"...

La crítica se extiende también a los medicamentos administrados en forma continua, a flujo constante, a través de bombas de perfusión. Hemos visto que la acción de un medicamento varía en función de la concentración de sus sitios receptores y de la actividad cíclica del proceso metabólico al cual afecta. Esto significa que la actividad farmacológica de aquellos medicamentos de acción prolongada, como ciertas formas farmacéuticas "depot" de la teofilina, corticoides o indometacina, variarán en función de la hora del día, a pesar de suponérselas liberadas en forma constante desde el sitio de depósito. En muchos casos en los que un medicamento es presentado publicitariamente como adecuado para la administración en dosis única,

matutina o vespertina, se verifica con frecuencia que dicha recomendación carece de los estudios cronofarmacológicos que la avalen.

Debe señalarse la necesidad de contar con ritmos circadianos marcadores de fácil monitorización, es decir, aquellos ritmos circadianos donde la acrofase, el nivel medio, etc. pueden ser utilizados como sistema de referencia para otros procesos rítmicos, como la acción terapéutica de medicamentos. En sí mismo la presencia de un ritmo marcador normal es factor predictivo de buena respuesta terapéutica, así como la desincronización circadiana es un signo de pobre pronóstico en enfermedades crónicas. La utilización de ritmos marcadores permite: a) evaluar el grado de integridad de la organización circadiana de un individuo; b) estimar la influencia de la cronoterapia sobre estos ritmos circadianos; c) evaluar la eficacia del tratamiento cronoterápico.

BIBLIOGRAFÍA

Asayama K, Yamadera H, Ito T *et al*. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch* 2003; 70:334-341.

Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2:521-526.

Cardinali DP, Bortman GP, Liotta G *et al*. A multifactorial approach employing melatonin to accelerate resynchronization of sleep-wake cycle after a 12 time-zone westerly transmeridian flight in elite soccer athletes. *Journal of Pineal Research* 2002; 32:41-46.

Cardinali DP, Brusco LI, Liberczuk C *et al*. The use of melatonin in Alzheimer's disease. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23(Suppl 1):20-23.

Cardinali DP. Cronobióticos: cómo mover los engranajes del reloj biológico. *Scientific American Latinoamérica* 2002; 1:43-49.

Cardinali DP, Esquifino AI. Circadian disorganization in experimental arthritis. *NeuroSignals* 2003; 12:267-282.

Cardinali DP, Jorda Catala J, Sánchez Barceló EJ. *Introducción a la Cronobiología. Fisiología de los ritmos biológicos*. Editorial Universidad de Cantabria, Caja Cantabria, Santander, 1994.

Cardinali DP, Pevet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev* 1998; 2:175-190.

Copinschi G, Spiegel K, Leproult R *et al*. Pathophysiology of human circadian rhythms. *Novartis Found Symp* 2000; 227:143-157.

Dawson D, Armstrong SM. Chronobiotics--drugs that shift rhythms. *Pharmacol Ther* 1996; 69:15-36.

Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell* 1999; 96:271-290.

Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for preventing and treating jet lag (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1:CD001520.

Marques N, Menna-Barreto L, Golombek D. Cronobiología. Principios y Aplicaciones. Eudeba, Buenos Aires, 1997.

Monti JM, Alvarino F, Cardinali DP *et al*. Polysomnographic study of the effect of melatonin on sleep in elderly patients with chronic primary insomnia. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1999; 28:85-98.

Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3:591-605.

Skene DJ, Lockley SW, Arendt J. Use of melatonin in the treatment of phase shift and sleep disorders. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467:79-84.

Van Cauter E, Plat L, Leproult R *et al*. Alterations of circadian rhythmicity and sleep in aging: endocrine consequences. *Horm Res* 1998; 49:147-152.

Yamazaki S, Numano R, Abe M *et al*. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science* 2000; 288:682-685.

Capítulo 88

Fisiología de la respuesta sexual

Manuel Mas

- Cambios fisiológicos durante el coito
- Mecanismos de la respuesta sexual
- Alteraciones clínicas de la función sexual
- Bibliografía

La conducta sexual, además de ser esencial para la supervivencia de la especie, representa una fuente primordial de gratificación para el individuo y un vehículo importante de comunicación afectiva. Sus trastornos pueden ser causa de infelicidad, frustración y deterioro de las relaciones interpersonales. La mayoría de estas alteraciones pueden ser aliviadas eficazmente mediante diversas terapias que exigen el conocimiento de la fisiología sexual y sus anomalías. Por otra parte muchos procesos patológicos no primariamente sexuales conllevan frecuentemente, ya sea como síntoma o como complicación de su tratamiento, la aparición de alteraciones de la función sexual. El conocimiento de sus mecanismos permite su prevención y tratamiento.

La conducta sexual conlleva, junto con una compleja interacción de factores intrapsíquicos, interpersonales y sociales que intervienen en su iniciación y mantenimiento, cuyo examen queda fuera de los objetivos de este capítulo, una expresión psicofisiológica característica. Se trata de un conjunto de cambios físicos y mentales que constituyen la llamada respuesta sexual. Ésta consiste en una serie de cambios hemodinámicos, neurales y hormonales que afectan especialmente al funcionamiento de los órganos genitales y al cerebro, así como, en grado diverso, a la totalidad del organismo. La respuesta sexual se suele describir esquemáticamente como una secuencia cíclica de etapas o fases características que se facilitan, refuerzan o inhiben entre sí. Se comentan brevemente los principales fenómenos fisiológicos que las caracterizan.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL COITO

Los cambios fisiológicos más notorios y característicos tienen lugar en los órganos genitales, aunque, en realidad, la respuesta sexual es una auténtica respuesta integrada que implica al conjunto del organismo. Todos nuestros órganos y sistemas modifican en diversa medida su estado funcional durante ella. Estos fenómenos fisiológicos, bastante constantes y similares en ambos sexos e independientes del método de estimulación, se suelen agrupar en tres fases principales cuyas manifestaciones más destacadas se resumen en la Tabla 88.1.

Excitación

La fase de excitación es muy similar en ambos sexos, con diferencias sólo en sus aspectos temporales (su desarrollo suele requerir más tiempo en las mujeres). Está caracterizada por procesos de vasodilatación, con considerable aporte de sangre, en determinadas regiones. Consecuencia de ello son los fenómenos eréctiles del pene y la vulva y de aumento de tamaño de órganos como el testículo, la mama y los genitales internos. En la mujer, cuando la fase de excitación se encuentra muy avanzada, la congestión del plexo vascular perivaginal empuja hacia la luz vaginal a las paredes del tercio más externo de la vagina, lo que da a este órgano un aspecto de botella invertida. La persistencia prolongada de tales fenómenos de congestión pélvica y genital cuando la excitación intensa no es seguida de orgasmo se acompaña de sensación de pesadez, más o menos molesta en dichas áreas en ambos sexos.

La respuesta de lubricación vaginal, manifestación precoz de la excitación sexual en la mujer, que a veces se traduce en la producción de abundante líquido, es también resultado de estos procesos. Durante algún tiempo se atribuyó la producción de este líquido al cuello uterino o a las glándulas vestibulares de Bartholin. En la actualidad se sabe que la contribución de dichas glándulas es mínima en términos cuantitativos; sólo aportan la secreción mucoide, muchas veces inapreciable, de la fase de excitación avanzada. El líquido de lubricación vaginal se forma, por el contrario, por trasudación de plasma sanguíneo, procedente del plexo vascular perivaginal intensamente dilatado, a través de las paredes de la vagina. Su utilidad fisiológica, además de facilitar la penetración y movimientos del pene dentro de la vagina, es la de neutralizar el pH vaginal, que en ausencia de excitación se mantiene normalmente ácido como protección antiséptica, para permitir una mejor supervivencia de los espermatozoides.

Orgasmo

En la respuesta orgásmica se dan importantes diferencias sexuales en cuanto a su frecuencia de presentación. Así, la mayoría de las encuestas indican que mientras que casi todos los varones normales alcanzan el orgasmo tras la estimulación sexual, en un elevado porcentaje de mujeres, por lo demás sanas, la producción de la respuesta orgásmica es menos frecuente, sobre todo durante el coito (es más fácil inducirla mediante masturbación u otras formas de estimulación táctil por la pareja). Ello refleja, sin duda, una insuficiente estimulación (psíquica y/o física) y es mejorable con entrenamiento. Sin embargo, cuando se produce la respuesta orgásmica, de nuevo se dan grandes analogías entre ambos sexos. Dicha fase está caracterizada por fenómenos contráctiles de musculatura lisa y estriada. En el varón, los primeros (contracciones del conducto deferente, próstata y vesículas seminales) determinan la inyección del líquido seminal en el bulbo uretral (fenómeno conocido como emisión seminal), que se acompaña de la sensación de "inminencia eyaculatoria". El semen así colectado en el bulbo es proyectado a continuación a lo largo de la uretra mediante la contracción rítmica de los músculos isquiocavernosos y bulbocavernosos (eyaculación). En adultos jóvenes el semen se puede proyectar a una distancia de 15 a 30 cm por delante del meato uretral. En sujetos de edad avanzada esta distancia se reduce progresivamente, lo que refleja la mayor debilidad de los

Tabla 88.1. Resumen de los principales cambios genitales y extragenitales observados durante el coito

Fase	Órganos genitales: Varón	Órganos genitales: Mujer	Reacciones extragenitales (ambos sexos)
EXCITACIÓN			
	- Erección del pene	- Tumescencia del clítoris y labios menores - Lubricación vaginal	- Ereccción de los pezones
	- Aumento de tamaño y elevación de los testículos	- Alargamiento de los 2/3 internos de la vagina y elevación del útero	- Hiperventilación
	- Gran tumescencia del glande, coloración púrpura	- Estrechamiento del tercio externo de la vagina ("plataforma orgásmica")	- Aumento de presión arterial (variable)
		- Secreción mucoide (glándulas uretrales)	- "Rubor sexual" (eritema en cara, tronco y nalgas) inconstante
		- Elevación del clítoris - Aumento de tamaño de las aréolas mamarias	- Aumento de tono muscular
ORGASMOS			
	- Contracción de las vesículas seminales, próstata y conducto deferente (emisión seminal)	- Contracciones uterinas	- Espasmos musculares
			- Aumento de la ventilación pulmonar
	- Contracción de los músculos bulbo cavernosos e isquiocavernosos con expulsión del líquido seminal (eyaculación)	- Contracciones de la "plataforma orgásmica" vaginal	- Aumento de la taquicardia
			- Aumento de presión arterial
	- Contracciones del esfínter anal	- Contracciones del esfínter anal	- Alteración del estado de consciencia
RESOLUCIÓN			
	- Involución rápida de la erección del pene	- Disminución lenta de la congestión pélvica	- Sudoración
			- Retorno de la presión arterial a niveles pre-excitación
		- Pérdida de la tumescencia del clítoris y labios menores	- Retorno de la frecuencia cardíaca a niveles pre-excitación
	- "Período refractario"	- Posible retorno a la fase orgásmica (frecuente)	

Los diversos fenómenos se relacionan en la secuencia aproximada en que aparecen (aunque muchos son simultáneos). Se intenta reflejar la analogía entre los cambios genitales de ambos sexos.

músculos propulsores. Simultáneamente hay contracciones rítmicas de los diversos músculos perineales. Los fenómenos equivalentes en las mujeres son, respectivamente, las contracciones uterinas (que se suelen corresponder con los orgasmos más intensos) y de la misma musculatura perineal que en el varón. Es la actividad contráctil rítmica de los músculos del suelo de la pelvis, especialmente el pubocoxígeo, lo que determina los movimientos intermitentes de la "plataforma orgásmica" a la que rodea. Estos cambios fisiológicos característicos de la respuesta orgásmica femenina son esencialmente similares, cualquiera que sea el modo de lograrla (estimulación del clítoris, penetración vaginal, etc.).

Resolución

La fase de resolución consiste en el retorno a los niveles funcionales iniciales, con reducción de la vasocongestión y relajación muscular. Se acompaña de un "período refractario", durante el que es difícil producir una nueva respuesta sexual. Dura varios minutos y se alarga progresivamente con la edad. Este fenómeno es más característico del varón. En la mujer se pueden producir estados similares de refractariedad, especialmente tras orgasmos muy intensos. Sin embargo, tras el orgasmo femenino, con frecuencia se regresa a un nivel todavía alto de excitación sobre el que se pueden superponer sucesivamente algunos

otros orgasmos si persiste la estimulación ("respuesta multiorgásmica").

Cambios extragenitales

La actividad sexual se acompaña de cambios somáticos generales y psíquicos, a veces muy intensos. La mayoría de los descritos son bastante inespecíficos y se corresponden con los propios del ejercicio y, en cierta medida, de la respuesta de estrés (probablemente por las condiciones de registro en el laboratorio). Por otra parte, la utilidad fisiológica de muchos de estos cambios es evidente; permiten, por ejemplo, aumentar el aporte de sangre y oxígeno a los órganos genitales o disipar calor.

Tienen especial interés clínico las respuestas cardiovasculares, por la elevada frecuencia de enfermedades de este sistema (infarto de miocardio, hipertensión) y sus posibles repercusiones sobre la función sexual. Los primeros registros de función cardiovascular durante la actividad sexual obtenidos en el laboratorio mostraban unas considerables elevaciones de la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante la excitación sexual, sobre todo durante el orgasmo, alcanzando valores de hasta +100% y +80%, respectivamente, sobre los basales. Con el uso de monitores portátiles, que los sujetos pueden llevar a su casa, los aumentos que se han encontrado en estos parámetros son bastante más modestos y de menor duración. Así, aunque los estudios disponibles son relativamente escasos, en varones sanos se ha determinado que el gasto energético asociado a la actividad sexual con su pareja habitual es de unos 2-3 MET durante la fase preorgásmica y 3-4 MET durante el orgasmo. Se ha encontrado también una notable variación tanto interindividual como dependiente de la postura (el gasto máximo se produce con el sujeto encima). En todo caso, los valores máximos registrados con una actividad sexual vigorosa no suelen sobrepasar los 5-6 MET. Todos estos valores de gasto energético caen dentro del intervalo comprendido entre los correspondientes a una marcha lenta (3 km/h, 2–3 MET) y una marcha rápida (8 km/h, 6–7 MET), y son ciertamente inferiores a los empleados en correr a 13 km/h (10–12 MET). Se cree, por tanto, que los hallazgos iniciales de laboratorio pueden reflejar un importante componente de ansiedad al realizar la actividad sexual en unas condiciones inusuales y estresantes. Se ha comparado la respuesta cardiovascular concomitante a la actividad sexual en un ambiente relajado y familiar a la del ejercicio que se realiza al ascender una veintena de escalones a paso rápido. Las elevaciones de presión arterial y frecuencia cardíaca se hacen todavía menores cuando los sujetos se han sometido a programas de entrenamiento físico postinfarto.

La hiperventilación, con aumentos de la frecuencia respiratoria de hasta 40 inspiraciones por minuto, que también suele acompañar a las fases de excitación avanzada y orgasmo podría ser responsable del fenómeno de espasmo carpopedal que se presenta a veces en algunos sujetos.

Se han encontrado también cambios en los niveles plasmáticos de varias hormonas, siendo los más documentados los aumentos de vasopresina durante la excitación, de oxitocina durante el orgasmo y de prolactina tras el mismo. Se han descrito también aumentos más difusos y sostenidos (no confirmados en todos los estudios) de adrenalina, gonadotrofinas y testosterona asociados con la actividad sexual.

Hay importantes cambios psíquicos y sensaciones somáticas, de gran variabilidad entre los distintos individuos y según las situaciones, que se suelen percibir como sumamente placenteras. Dichas sensaciones, aunque focalizadas especialmente en los genitales, pueden extenderse a otras partes del cuerpo. Se producen diversas alteraciones del estado de consciencia, siendo característica la elevación de los umbrales de percepción dolorosa que ocurre durante la excitación sexual intensa y, especialmente, en el orgasmo. La experiencia orgásmica conlleva un estado de consciencia alterado que puede variar desde una sensación de bienestar hasta una experiencia mística.

MECANISMOS DE LA RESPUESTA SEXUAL

La respuesta sexual se puede describir en términos fisiológicos como el resultado de una sucesión coordinada de reflejos vegetativos y somáticos cuyo funcionamiento está influido por diversas hormonas, así como por procesos cognitivos y emocionales. Sus mecanismos se analizan a diversos niveles:

Órganos genitales

Uno de los aspectos más destacados de la constitución de los genitales externos masculinos y femeninos son los órganos eréctiles del pene y la vulva. De ellos, sus elementos más característicos son los cuerpos cavernosos y esponjosos (Fig. 88.1). Durante la excitación sexual aumenta el aporte arterial a los mismos, disminuyendo simultáneamente la salida venosa, lo que resulta en su aumento de tamaño (tumescencia) y, en los cuerpos cavernosos del pene, rigidez. Dicho fenómeno es consecuencia de la oclusión de las vénulas subtunicales y comunicantes en los cuerpos cavernosos dilatados al ser comprimidas contra la rígida túnica albugínea (Fig. 88.2). Por el contrario, en las partes en que no existe dicha albugínea gruesa, como el glande del pene y el clítoris se produce tumescencia pero no rigidez. Por otra parte, durante la erección completa del pene, con rigidez, la presión intracavernosa se llega a elevar sobre la arterial sistólica, lo que indica que no se trata de un simple fenómeno de vasodilatación. Dichos valores suprasistólicos de la presión intracavernosa parecen ser consecuencia de la contracción adicional de los músculos perineales bulbocavernosos e isquiocavernosos, que comprimen la porción proximal de los órganos eréctiles repletos de sangre, aumentando así su presión. En la fase de resolución cesa la dilatación arteriolar, con lo

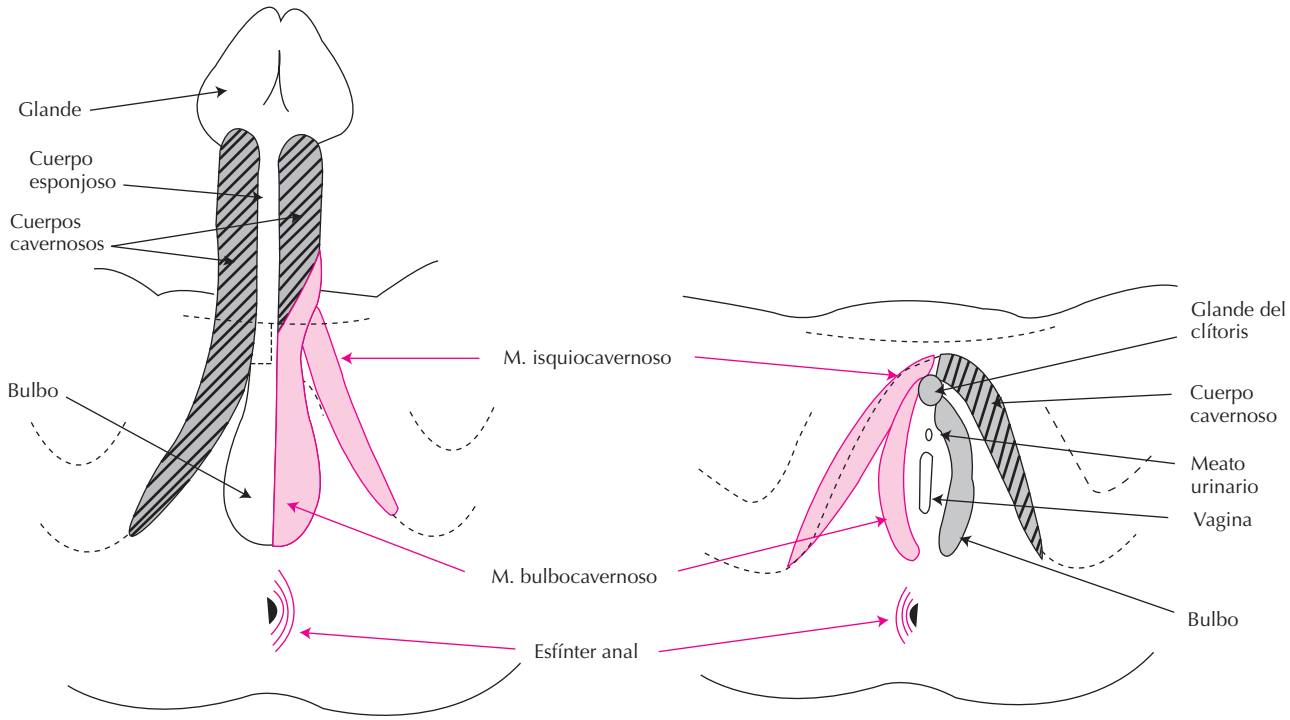


Figura 88.1. Representación esquemática de la disposición de los cuerpos cavernosos y esponjosos en el pene y la vulva y su relación con los músculos isquiocavernoso y bulbocavernoso, que los cubren parcialmente. En el varón, los cuerpos cavernosos forman dos cilindros separados, aunque con grados variables de interconexión que ocupan la porción lateral y dorsal del cuerpo del pene. El cuerpo esponjoso se extiende desde el bulbo hasta el glande, con los que forma una unidad. El equivalente en la hembra está representado por el glande del clítoris, que se continúa hacia detrás por los cuerpos cavernosos y esponjosos (bulbo). En el varón el aumento de tamaño, así como la elevación y, sobre todo, la rigidez de los cuerpos cavernosos, son un requisito necesario para poder introducir el pene. En la mujer, la dilatación de los órganos eréctiles durante la excitación mantiene abierta la entrada de la vagina facilitando la penetración y proporciona una especie de almohadillado alrededor del introito vaginal. El músculo bulbocavernoso de la mujer recibe también el nombre de constrictor vulvar; su actividad aumenta el contacto con el pene.

que disminuye el aporte de sangre y la presión intracavernosa. Las venas dejan de ser comprimidas, con lo que se permite la salida de sangre, reduciéndose el tamaño de los cuerpos cavernosos. Ello, a su vez, disminuye la distensión de los citados músculos perineales, que reducen su actividad contráctil.

La erección y rigidez de estos órganos está determinada, por consiguiente, por un fenómeno primario y esencial de naturaleza vascular (dilatación arteriolar y oclusión venosa) coadyuvado por mecanismos secundarios de musculatura estriada. No es sorprendente, por tanto, que estos fenómenos sean altamente sensibles a procesos patológicos, como la arteriosclerosis, y fármacos (por ejemplo los antihipertensores) que afecten a la hemodinámica de la región pelviana. Existen dispositivos mecánicos (prótesis de pene) para reemplazar la función de los cuerpos cavernosos. Consisten en un par de cilindros, semirrígidos o inflables a discreción, que se introducen quirúrgicamente en los cuerpos cavernosos, a los que confieren una rigidez que imita la erección. Se utilizan cuando la producción fisiológica de ésta se ve impedida por trastornos vasculares graves que no respondan a un tratamiento menos agresivo (con fármacos vasodilatadores) o por lesiones de la inervación de los genitales.

Mecanismos neurales

Inervación periférica e integración espinal

Los fenómenos eréctiles, así como los correspondientes a la respuesta orgásmica, se producen como resultado de la actividad coordinada de la inervación simpática, parasimpática y somática de la musculatura perineal, que se resume en la Figura 88.3.

La inervación sensorial más específicamente sexual se origina en receptores táctiles situados en su mayor parte en el glande del pene y el clítoris. Las fibras sensitivas forman parte del nervio pudendo e ingresan a la médula espinal por las raíces dorsales S2-S4. Es de destacar que el clítoris, siendo de un tamaño considerablemente menor que el glande del pene, contiene un número de terminaciones nerviosas sensitivas bastante similar a éste. Ello se traduce en una alta densidad relativa de la inervación sensorial del

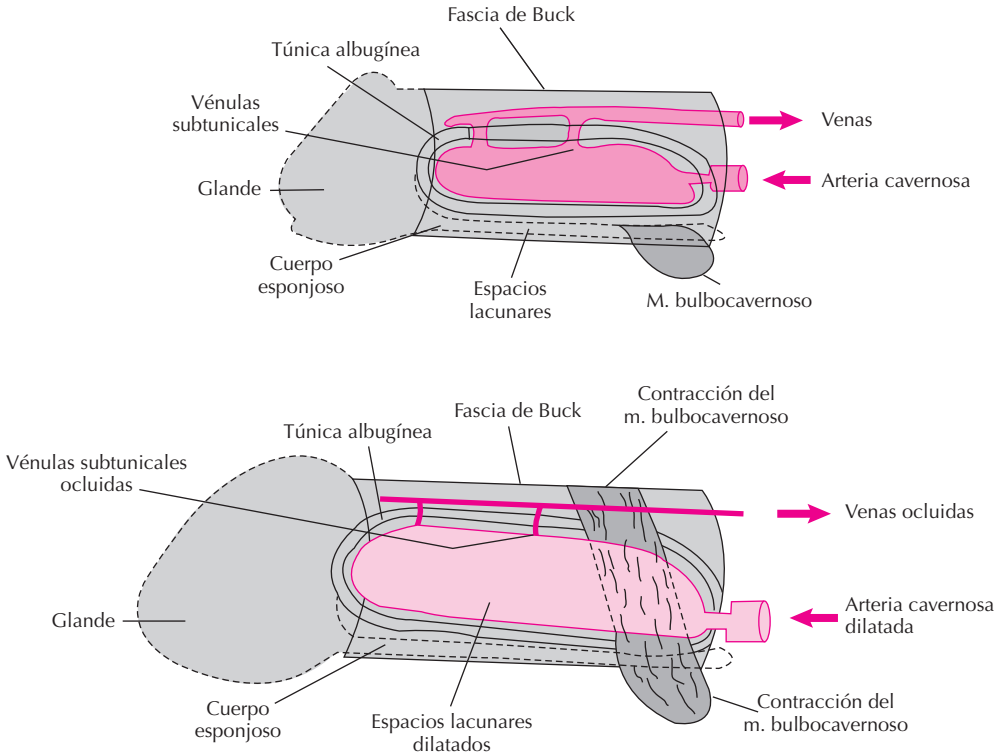


Figura 88.2. Mecanismo de producción del aumento de tamaño y rigidez de los cuerpos cavernosos del pene. El tejido eréctil consta de amplios espacios vasculares sinusoidales (espacios lacunares) rodeados de abundante musculatura lisa que reciben el aporte arterial y de los que se origina el drenaje venoso. Los cuerpos cavernosos se encuentran contenidos en una gruesa funda fibrosa (túnica albugínea). Otra cubierta, la fascia de Buck, engloba a los tres cuerpos eréctiles. Una vasodilatación inicial de las arterias cavernosas y sus ramas aumenta la entrada de sangre, que llena los espacios lacunares, cuya presión se aproxima a los valores de la arterial media. Al ocurrir este fenómeno en una estructura de paredes relativamente rígidas (las citadas envolturas) las venas resultan comprimidas impidiéndose la salida de sangre. La contracción del músculo bulbocavernoso, que rodea a los cuerpos cavernosos, colapsa además las venas dorsales del pene a las que también cubre. Al estar los cilindros repletos y sin posibilidad de drenaje, la contracción de los músculos isquiocavernoso y bulbocavernoso aumenta más todavía la presión en su interior. En el cuerpo esponjoso se dan fenómenos similares, aunque las presiones alcanzadas son bastante menores, por lo que no se produce rigidez ni se ocluye el conducto uretral que discurre por su interior.

clítoris, lo que explica la gran sensibilidad de dicha estructura a la estimulación táctil.

La inervación vegetativa de los genitales juega un papel primordial en la regulación de la respuesta sexual. Se admite generalmente que la erección, especialmente la de tipo reflejo (por estimulación táctil de los genitales), se produce como resultado de la actividad de los nervios pélvicos (*nervi erigentes* o nervios erectores, raíces S2-S4) del parasimpático sacro. La lesión de estos nervios, como ocurre a veces como consecuencia de la cirugía radical de la próstata, produce disfunción eréctil. Los aumentos de secreción glandular (próstata, vesículas seminales, glándulas de Cowper y de Bartholin, etc.) así como el de trasudado vaginal característicos de la fase de excitación son también producidos por la actividad de estas fibras parasimpáticas.

En cuanto a los neurotransmisores que utilizan, no parece que la acetilcolina por sí sola desempeñe un papel importante, dado que el contenido en colinesterasa de los tejidos eréctiles es relativamente pequeño y el tratamiento con atropina y sustancias similares no suele interferir con la erección. Se han detectado otros agentes vasodilatadores más potentes en concentraciones altas en las terminaciones parasimpáticas de estos tejidos, demostrándose su liberación durante la erección (Fig. 88.4). De entre ellos cabe destacar diversos neuropéptidos (como el péptido intestinal vasoactivo, VIP) y el óxido nítrico (NO), al que se considera en la actualidad el neurotransmisor más importante, a nivel de los cuerpos cavernosos, para la regulación de los fenómenos de erección. A ello se suman señales reguladoras locales como prostaglandinas de la serie E y NO producido por el endotelio en respuesta a la acetilcolina y la distensión mecánica. Sin duda se dan fenómenos de cooperación entre los diversos mediadores intercelulares mencionados análogos a los procesos de cotransmisión que tienen lugar en otros órganos. Aunque dichos mensajeros químicos se han documentado en mayor grado a nivel de los cuerpos cavernosos del pene, la

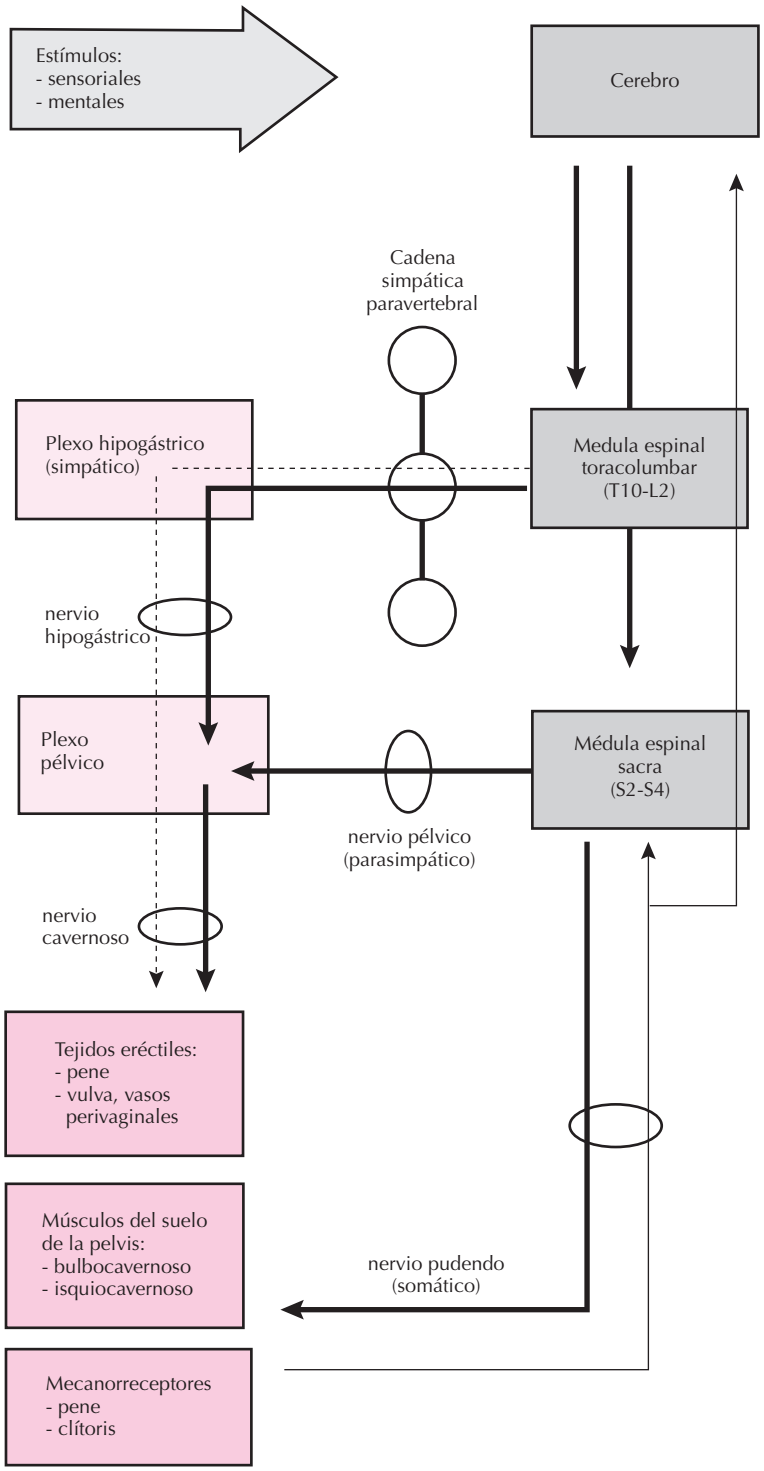


Figura 88.3. Representación esquemática de la inervación de los genitales en la especie humana. Las señales vasodilatadoras (erectógenas, líneas de trazo grueso) principales son transmitidas por los nervios pélvicos (también llamados *nervi erigentes*) que integran el parasimpático sacro, con probables relevos en el plexo pélvico, y continúan por los nervios cavernosos hasta llegar a los tejidos eréctiles. De la médula lumbosacra emergen fibras simpáticas (líneas discontinuas) que, viajando por el plexo y el nervio hipogástricos, producen las contracciones de musculatura lisa propias del orgasmo, así como la reducción de la erección (detumescencia). Hay indicios de que algunas de estas fibras transmiten señales erectógenas, probablemente convergiendo con las parasimpáticas a nivel del plexo pélvico. El nervio pudendo, que emerge de la médula sacra, lleva fibras eferentes que contraen la musculatura estriada perigenital (líneas gruesas), así como fibras sensoriales que transmiten información táctil de los genitales (líneas continuas finas); en otras especies también lleva fibras simpáticas, procedentes de la cadena paravertebral que producen detumescencia; en seres humanos no está demostrado. Sobre los referidos "centros" espinales convergen señales periféricas y cerebrales; éstas pueden ser tanto de tipo facilitador como inhibitorias.

información, más limitada, existente sobre los órganos genitales femeninos indica que su regulación se hace por mecanismos muy similares.

A nivel de las células musculares lisas del tejido eréctil, la "vía común final" para la producción de la erección es la disminución de Ca^{2+} citosólico, lo que provoca su relajación y el subsiguiente aflujo de sangre. A ello se puede llegar por diversos mecanismos como la hiperpolarización o el aumento de GMPc (inducidos ambos por el NO) o el aumento de AMPc inducido por el VIP, las prostaglandinas E o la estimulación de receptores β-adrenérgicos. Tales mecanismos de regulación tienen importantes implicaciones prácticas; así, a los citados fenómenos se pueden deber los trastornos de erección sufridos con cierta frecuencia por sujetos que toman fármacos bloqueantes de receptores β-adrenérgicos. A su vez, la inyección de

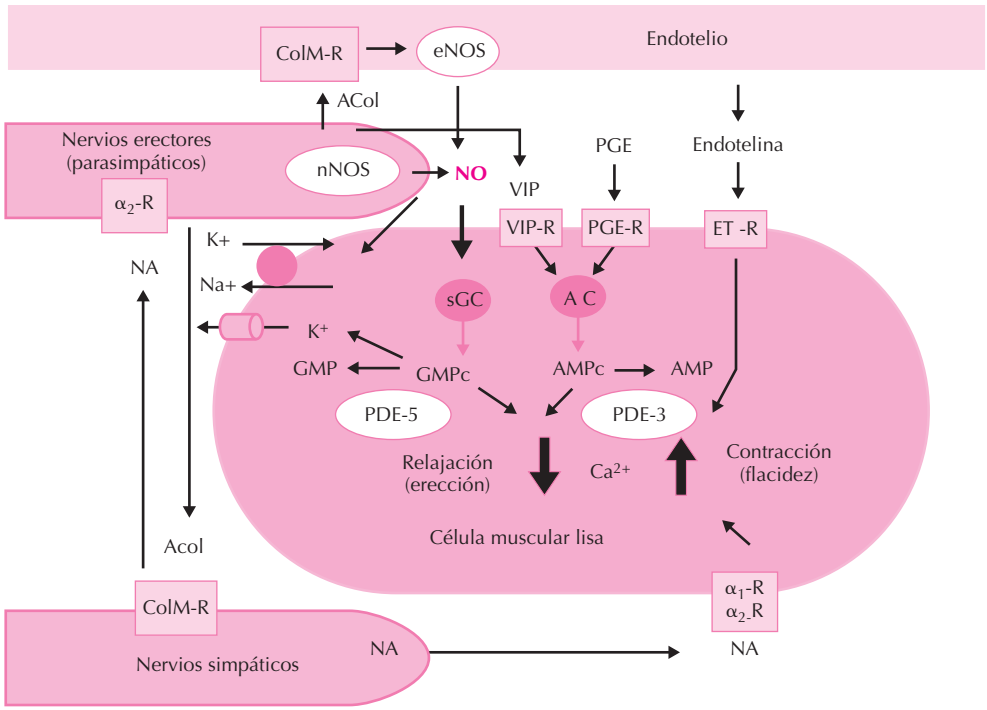


Figura 88.4. Esquema de las principales señales intercelulares e intracelulares que intervienen en el control de la actividad contráctil del músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene. El óxido nítrico (NO), producido por los nervios erectores mediante la NO sintasa neuronal (nNOS) así como por el endotelio mediante la NO sintasa endotelial (eNOS) en respuesta a la acetilcolina (ACol) y otros estímulos como la distensión mecánica (*shear stress*), se considera en la actualidad el principal mediador intercelular erectogénico. El NO ejerce varias acciones sobre las células musculares lisas que favorecen su relajación: activa la guanilato ciclasa soluble (sGC) que produce GMPc, el cual reduce los niveles intracitosólicos de Ca^{2+}; además, hiperpolariza la célula mediante la apertura de canales de potasio (acción que también comparte el AMPc). La hiperpolarización se refuerza por la estimulación directa de la bomba sodio-potasio por el NO (ambos fenómenos se indican en la parte superior izquierda de la célula muscular lisa aquí esquematizada). Se puede también inducir erección mediante el aumento de AMPc por estimulación con péptido intestinal vasoactivo (VIP), prostaglandinas de la serie E (PGE) y otros mediadores que activan la adenilato ciclasa (AC) produciendo AMPc. Ambos nucleótidos cíclicos son inactivados por diversas fosfodiesterasas (PDE), de distinta especificidad. La fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) hidroliza el GMPc, mientras que el AMPc es hidrolizado en el cuerpo cavernoso predominantemente por la fosfodiesterasa tipo 3 (PDE-3). La inhibición selectiva de la PDE-5, con fármacos como sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo prolonga la vida del GMPc, potenciando así los efectos del NO y de ahí su gran efecto facilitador de la erección. Otros inhibidores menos selectivos de las PDE, como la papaverina, aumentan los niveles de ambos nucleótidos cíclicos. A la izquierda de la figura se esquematiza la interacción a nivel preyuncional entre las neuronas parasimpáticas y las simpáticas, que parecen inhibirse mutuamente usando, respectivamente acetilcolina (Acol) y noradrenalina (NA). En ausencia de excitación sexual los órganos eréctiles se encuentran en estado de flacidez, consecuencia del predominio de señales procontráctiles como las esquematizadas a la derecha del diagrama, entre ellas destacan señales generadas en el propio tejido (como la endotelina) o la acción tónica de las fibras simpáticas. Los receptores se representan como rectángulos: por ejemplo: ColM-R: colinérgico muscarínico; α_1-R, α_2–R: receptores adrenérgicos, etc.). Las enzimas se representan como elipses.

prostaglandina E1 (alprostadil) en los cuerpos cavernosos representa una herramienta muy eficaz para el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción eréctil cuando ésta no responde a fármacos orales. La erección también se puede facilitar mediante la administración de fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, isoenzima particularmente abundante en el tejido cavernoso que hidroliza selectivamente el GMPc. Ello prolonga la vida del GMPc aumentando sus niveles en los cuerpos cavernosos y amplificando así las señales eréctiles transmitidas por los nervios nitrérgicos. Los fármacos erectogénicos orales más usados actualmente como primera línea de tratamiento de la disfunción eréctil (sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo) actúan por dicho mecanismo.

A partir de observaciones experimentales y clínicas de los efectos de lesiones meduloespinales se ha propuesto que las erecciones de origen psicógeno sean también mediadas por fibras simpáticas (raíces T10-L2) del plexo hipogástrico (Fig. 88.3), aunque este aspecto, así como los posibles neurotransmisores implicados es más debatido. En lo que sí existe consenso general es en que la actividad de la inervación simpática produce, a través de mecanismos α-adrenérgicos, los fenónemos de contracción de la musculatura lisa característicos de la fase orgásmica (emi-

sión seminal, contracción uterina), así como la vasoconstricción con subsiguiente reducción del aporte sanguíneo a los genitales que determina la detumescencia en la fase de resolución. Así, los tratamientos con fármacos antiadrenérgicos pueden interferir especialmente con el normal desarrollo de la fase orgásmica, por ejemplo produciendo el fenómeno del "orgasmo seco", es decir sin expulsión de líquido seminal. También se han empleado este tipo de fármacos para retardar la eyaculación en casos en que ésta ocurre precozmente. Por otra parte, la inyección de antagonistas α-adrenérgicos en los cuerpos cavernosos suele producir erecciones sostenidas, lo que sugiere que haya una actividad adrenérgica tónica inhibidora de la erección.

La contracción de la musculatura estriada perineal, que contribuye a los fenómenos de rigidez de los genitales en la fase de excitación (músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso) y desempeña un papel importante en la respuesta orgásmica (los citados músculos y el elevador del ano), está determinada por la actividad de sus motoneuronas situadas en los segmentos S2-S4, cuyos axones cursan por el nervio pudendo (véase Fig. 88.3). La contracción de los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso es estimulada por cualquier procedimiento que los distienda (sería una manifestación del clásico reflejo miotático). Durante la erección se produce un estímulo moderado al aumentar de tamaño los cuerpos cavernosos y esponjoso; la subsiguiente respuesta contráctil contribuiría a la rigidez. Durante el coito, es probable que el contacto del pene erecto con las paredes de la vulva y la vagina estimule también este reflejo, aumentando la rigidez y facilitando así la penetración. Durante el orgasmo la distensión de dichos músculos, en este caso brusca y desde dentro, al expandirse el bulbo uretral a consecuencia del líquido seminal que le llega durante la emisión, lo que provoca su contracción intermitente e intensa, determinante de la eyaculación. La integridad de este arco reflejo se explora clínicamente ("reflejo del bulbocavernoso") comprimiendo el glande, lo que también distiende a dichos músculos, su contracción se puede comprobar insertando un dedo en el ano (lo que, en sentido estricto, refleja la contracción de su esfínter externo y debería llamarse reflejo bulboanal) o palpando el músculo bulbocavernoso en el periné; también, de modo más preciso, colocando electrodos de estimulación en el glande y de registro de actividad electromiográfica en el ano o el periné.

De lo expuesto anteriormente se desprende que todos los elementos neurales necesarios para los reflejos de erección del pene y la vulva y de vasocongestión vaginal se encuentran localizados a nivel espinal bajo (médula lumbosacra, véase Fig. 88.3). No es extraño, por tanto, que en sujetos con lesiones medulares por encima de dichos niveles se sigan presentando estos reflejos, incluso a veces de modo exacerbado, lo que sugiere la existencia de influencias inhibitorias supraespinales. Sin embargo, las erecciones reflejas de los parapléjicos, al fallar su coordinación con el resto de la respuesta sexual, son con frecuencia insuficientes para permitir una actividad sexual satisfactoria por lo que se requiere con frecuencia ayuda farmacológica. Los fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, como el sildenafilo, que como se mencionó arriba son efectivos por vía oral, al prolongar la erección iniciada por la estimulación táctil (siempre que persistan los arcos reflejos a nivel sacro) se han mostrado eficaces en pacientes con dichas lesiones medulares altas. Ello exige que se realice una adecuada estimulación táctil para provocar la erección refleja. También suelen responder muy bien a la inyección intracavernosa de prostaglandina E1, con la ventaja de que si, como es frecuente, tienen deteriorada la sensibilidad no perciben la inyección como dolorosa. En los sujetos con lesiones bajas (con los arcos reflejos sacros destruidos) sólo las inyecciones intracavernosas podrían ser efectivas. La eyaculación se encuentra ausente con más frecuencia que la erección en sujetos con lesiones espinales altas lo que sugiere que, a diferencia de ésta, recibe influencias cerebrales predominantemente facilitadoras. En estas circunstancias, si se desea tener hijos se suele recurrir a la obtención de semen mediante estimulación vibrotáctil de la base del glande o la estimulación eléctrica transrectal (electroeyaculación) para inseminar artificialmente a la pareja.

La transmisión de la información sensorial procedente de los genitales hacia el cerebro se realiza por el haz ventral del sistema espinotalámico. Las señales descendentes modificadoras de los reflejos genitales espinales se proyectan desde el tronco del encéfalo al asta intermediolateral de la médula dorsolumbar y lumbosacra, lugares de origen de las neuronas preganglionares de los nervios vegetativos que inervan los genitales, y sobre los núcleos motores en la médula sacra de los músculos perineales.

Mecanismos cerebrales

La información disponible sobre localización cerebral de las funciones sexuales ha procedido hasta fechas muy recientes casi exclusivamente de la experimentación animal. Las estructuras cerebrales más relacionadas con la actividad sexual, así como con otras conductas apetitivas, se encuentran localizadas en la región hipotalámica y otras áreas límbicas. En varias especies se han obtenido aumentos o disminuciones relativas de diversos parámetros de la actividad sexual tras lesiones, estimulaciones eléctricas, administración local de hormonas o manipulación de niveles de neurotransmisores en regiones cerebrales que incluyen diversas áreas hipotalámicas, estriado ventral (particularmente el *nucleus accumbens*), núcleo basal de la *stria terminalis*, amígdala, *septum*, bulbo y tubérculo olfatorios, sustancia gris periacueductal, etc. La región cerebral cuya integridad funcional parece más crítica para la expresión de la conducta sexual masculina es el área preóptica medial-hipotálamo anterior. Sus lesiones bilaterales suprimen invariablemente la actividad copulatoria de los machos de todas las especies de mamíferos estudiadas, incluyendo varios primates, mientras que su estimulación eléctrica produce actividad de monta, incluso en animales castrados. Su lesión en primates hembra, aunque ha sido

menos estudiada, también parece suprimir la motivación sexual. Así mismo, se han descrito aumentos de la actividad eléctrica y neuroquímica de esta estructura durante la actividad sexual espontánea del macho. Aunque en la especie humana no se han realizado lesiones y registros similares es presumible que esta área cerebral desempeñe también en ella un papel importante en la integración de la respuesta sexual. En varias especies animales, notablemente en monos, se han observado comportamientos sexuales anómalos (repetitivos y con frecuencia dirigidos hacia cualquier animal u objeto) tras lesiones del polo anterior de los lóbulos temporales; forman parte de un cuadro conductual más amplio ("ceguera psíquica", o síndrome de Klüver-Bucy, llamado así por los investigadores que lo describieron inicialmente) que refleja una incapacidad de discriminar la significación de diversos estímulos afectivamente relevantes. Está por dilucidar la importancia relativa de las diversas estructuras cerebrales afectadas por dichas lesiones (amígdala, corteza cerebral periamigdalar, polo anterior del hipocampo) en la producción de dicho síndrome.

Los datos disponibles hasta el momento sobre el cerebro humano son relativamente escasos y poco concluyentes. En pacientes con lesiones de los lóbulos temporales se pueden encontrar algunas manifestaciones del síndrome de Klüver-Bucy, incluidas, en ocasiones, alteraciones en el comportamiento sexual. De entre los pocos pacientes que se han estudiado con electrodos implantados en diversas áreas cerebrales se han encontrado complejos punta-onda en el *septum* coincidiendo con el orgasmo. También en raras ocasiones se han realizado lesiones unilaterales de áreas cerebrales a sujetos que presentaban conductas sexuales aberrantes (parafilias), comunicándose una reducción del interés sexual tras lesiones de la amígdala y el hipotálamo anterior y lateral.

Con el desarrollo de nuevas técnicas poco invasivas de medida de la actividad cerebral se comienzan a realizar estudios más precisos, y de mayor aceptabilidad ética, sobre las áreas cerebrales cuya actividad parece más relacionada con la función sexual. Así, estudios con técnicas funcionales de formación de imágenes como la tomografía de emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (fMR) en sujetos a los que se expone a imágenes eróticas revelan aumentos de actividad en áreas como la circunvolución cingular anterior (involucrada en la expresión emocional), ínsula-claustro (percepción e integración de sensaciones viscerales), ganglios basales (núcleo caudado-putamen), área tegmental ventral (origen del sistema dopaminérgico mesolímbico, muy implicado en la motivación), hipocampo e hipotálamo. Es interesante el que junto con los citados aumentos de actividad en dichas zonas se han registrado disminuciones en otras, como la amígdala (implicada en diversas respuestas aversivas) y áreas de asociación parietales y frontales de la corteza cerebral, que se cree que están relacionadas con la formación de juicios sociales (¿correlato cerebral de la "ceguera de amor"?). Ello indica que la expresión de la conducta sexual requiere que simultáneamente se activen áreas facilitadoras e inactiven áreas inhibidoras. Registros realizados durante la eyaculación han mostrado, además de patrones de activación e inactivación que, en general, recuerdan a los anteriores, una importante activación del cerebelo, al parecer independiente de la actividad motora, lo que refuerza la idea de que esta estructura, junto con sus clásicas funciones motoras, esté también implicada en respuestas emocionales. Es también destacable el hecho de que en muchos de los cambios de la actividad cerebral comentados antes se observa un grado de lateralización, en algunas de las áreas bastante notable, siendo más acusados en las estructuras localizadas en el hemisferio cerebral derecho.

Cambios en los genitales durante el sueño

Es una experiencia común a casi todos los varones el despertar a veces con el pene erecto, lo que se solía atribuir erróneamente al llenado de la vejiga. En realidad se debe al hecho de que en todos los adultos sanos se producen durante el sueño erecciones intermitentes. Dichos episodios duran varios minutos y se producen con notable periodicidad, correspondiéndose en gran medida con las fases del sueño REM, si bien no parecen guardar relación con el contenido específico de los sueños que tienen lugar también durante esta fase. Paralelamente, y como en cualquier otra respuesta eréctil fisiológica, se producen incrementos de la actividad electromiográfica de los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso, que serían así, junto con los oculomotores, de los pocos músculos del organismo que aumentan su actividad durante esta fase del sueño. En cierto sentido se consideran como erecciones fisiológicas puras, sin las influencias psíquicas que acompañan invariablemente a este fenómeno en el individuo despierto. Por ello su estudio mediante aparatos que registran continuamente el diámetro y la rigidez del pene durante el sueño se considera de gran utilidad para el diagnóstico diferencial entre los trastornos de la erección de causa orgánica y los psicogénicos. En los segundos, el paciente, que suele carecer de erección en el estado despierto, se ve gratamente sorprendido, lo que suele contribuir a su curación, cuando se le demuestra que ha tenido erecciones de buena calidad durante el sueño. Por el contrario los sujetos con serios trastornos de vascularización o inervación de los genitales, así como ciertas anomalías hormonales (hipogonadismo, hiperprolactinemia), presentan déficit eréctiles tanto estando despiertos como durante el sueño.

En las mujeres adultas ocurren fenómenos similares de vasocongestión vaginal periódica, también coincidentes en gran medida con el sueño REM aunque, al no ser tan evidentes por razones anatómicas, sólo se han podido determinar con el uso de instrumentos de reciente diseño.

Factores endocrinos

En la mayoría de las especies la actividad sexual depende estrechamente de los niveles sanguíneos de ciertas hormonas que son, esencialmente, la testosterona en

los machos y en los primates hembra, y los estrógenos y gestágenos en las hembras. Sus efectos sobre distintos componentes del patrón de conducta sexual se ejercen a diversos niveles cerebrales, espinales y periféricos. En la especie humana, más encefalizada, la dependencia hormonal de la conducta sexual no es tan rígida. Sin embargo persisten importantes influencias endocrinas de gran importancia clínica. Las hormonas cuya relevancia para la sexualidad humana está más claramente establecida son las que se mencionan a continuación.

Andrógenos

En los machos de todas las especies se requieren unos niveles mínimos de testosterona circulante para el mantenimiento de la actividad sexual. En el adulto joven normal, que posee elevados niveles plasmáticos de testosterona (muy superiores a los necesarios para el mantenimiento de la función sexual), no parece haber una relación entre éstos y los de actividad o motivación sexuales. Sin embargo, se aprecia una clara correlación entre estos parámetros cuando los niveles circulantes, o disponibles, de testosterona son más bajos. Así, en varones castrados o hipogonadales, que presentan niveles bajos de motivación y actividad sexual, el tratamiento con cantidades subfisiológicas de testosterona restaura diversos parámetros de la conducta sexual de modo proporcional a la dosis. Durante la pubertad hay una clara asociación entre la elevación de los niveles sanguíneos de testosterona y los de interés y actividad sexuales. También, los déficit sexuales que se van produciendo durante el envejecimiento son paralelos, con frecuencia, a la disminución de los niveles circulantes de testosterona, especialmente con sus fracciones "libre" o "biodisponible" (no unida a la globulina fijadora de esteroides sexuales o SHBG), biológicamente activas. El tratamiento con antiandrógenos a varones adultos (p. ej., pacientes con tumores de próstata) disminuye su interés y actividad sexuales. Ello ha llevado a que se proponga su uso en sujetos con conductas sexuales anómalas (parafilias) socialmente peligrosas o en delincuentes sexuales.

En la mujer, los andrógenos (originados en el ovario, la corteza suprarrenal y por conversión periférica de otros esteroides) desempeñan también un importante papel en el mantenimiento de la sexualidad, especialmente en sus aspectos motivacionales. En mujeres normales, y a diferencia de lo indicado anteriormente para varones, se encuentran buenas correlaciones entre los niveles circulantes de testosterona y la motivación sexual. En pacientes a las que se somete a ovariectomía bilateral (y por tanto se las priva de una importante fuente no sólo de las clásicas hormonas femeninas, sino también de andrógenos) se producen con frecuencia disminuciones del interés sexual. La terapia de sustitución hormonal que tiene mejores efectos de mantenimiento de éste es la administración de testosterona, por lo general conjuntamente con estrógenos (que ayudarían a mantener un buen estado trófico de la vagina). Se atribuye el que la menopausia natural tenga con menos frecuencia efectos negativos sobre la motivación sexual que la ovariectomía al hecho de que el ovario postmenopáusico continúa secretando cantidades significativas de andrógenos durante varios años. La administración de antiandrógenos, como los utilizados para el tratamiento del hirsutismo o el acné, se acompaña de reducciones de motivación sexual en algunas mujeres.

La información disponible indica, por tanto, que los andrógenos juegan un papel crucial en el mantenimiento de la motivación sexual en ambos sexos. Para este efecto parece haber un mecanismo de techo o umbral. Cuando los niveles de andrógenos se encuentran por debajo del mismo se manifiesta una clara relación dosis-respuesta. Por el contrario, cuando se elevan por encima de dicho umbral no producen un aumento significativo de la motivación sexual. Tal es el caso de los varones adultos jóvenes, cuyos niveles circulantes de testosterona libre son muy superiores al parecer a tal umbral. Sin embargo los de los varones prepúberes, adultos hipogonadales y algunos ancianos se encuentran próximos a éste, de ahí que se puedan ver correlaciones positivas con la conducta sexual en estos grupos. Del mismo modo, en las mujeres adultas los niveles plasmáticos de testosterona (que representan un 5-10% de los del varón) son similares y, a veces, inferiores a los requeridos para el mantenimiento de niveles óptimos de motivación sexual. De ahí que en ellas se puedan obtener mejores correlaciones entre estos parámetros que en los hombres y sean más sensibles al tratamiento con testosterona o antiandrógenos.

Estrógenos

En las hembras de la mayoría de las especies la elevación de los estrógenos circulantes determina el estado de receptividad sexual (estro o celo), único momento en que se acepta al macho, y que tiene lugar solamente en breves períodos periovulatorios. En los primates más próximos al ser humano (chimpancés y bonobos) la actividad o motivación sexual no presenta esta estricta dependencia con la ovulación. Tal desconexión de la motivación sexual y las fluctuaciones cíclicas de las hormonas ováricas alcanza su grado máximo en la mujer.

Los estrógenos sí desempeñan, sin embargo, otro importante papel en la mujer, como es el de mantenimiento del buen estado trófico de la vagina. Su déficit tras la ovariectomía y la menopausia se acompaña de disminución del grosor del epitelio vaginal y de su respuesta de lubricación, lo que puede dificultar el coito, e incluso hacerlo doloroso (dispareunia). Estos problemas se resuelven eficazmente con la administración, por vía sistémica o localmente, de preparados estrogénicos.

Los efectos sobre la sexualidad de las píldoras anticonceptivas clásicas, que incluyen en su formulación combinaciones diversas de estrógenos y progestágenos sintéticos, son complejos. En la mayoría de las encuestas, las mujeres que usan este tipo de anticoncepción suelen

tener mayor actividad sexual que las que no siguen ningún procedimiento anticonceptivo o utilizan otros métodos. Sin embargo, cabe siempre plantearse hasta qué punto esa mayor frecuencia coital sea un reflejo del deseo sexual de la mujer o de la mayor desinhibición, propia o de su pareja, al tener garantizada una anticoncepción eficaz. Por otra parte, un porcentaje de mujeres que toman la píldora anticonceptiva combinada se quejan de una clara disminución de su interés sexual. Se cree que estos fenómenos pueden deberse a la disminución de testosterona libre resultante de la elevación de los niveles plasmáticos de SHBG inducida por el preparado estrogénico que contienen los anticonceptivos combinados, así como a la supresión de la producción ovárica de testosterona que también produce la píldora (al frenar la secreción de gonadotrofinas).

En los varones, la administración de estrógenos (empleada a veces en el tratamiento del cáncer de próstata) produce una importante disminución de la motivación sexual, lo que se explica por la drástica reducción de la síntesis de testosterona que producen.

Prolactina

La hiperprolactinemia se suele acompañar en el varón de una disminución del interés y la potencia sexuales. De hecho, éste puede ser el síntoma inicial de un adenoma hipofisario productor de esta hormona. Estos déficit sexuales revierten generalmente tras la corrección quirúrgica o farmacológica (con agonistas dopaminérgicos) de los niveles plasmáticos de prolactina. En la mujer no está tan clara la existencia de un efecto deletéreo de la hiperprolactinemia patológica (adenomas) o fisiológica (lactación) sobre la sexualidad. De modo indirecto, puede contribuir a la sequedad vaginal y dispareunia que acompañan a veces a una lactación muy prolongada, como resultado de la privación de estrógenos durante la amenorrea producida por la prolactina.

Oxitocina

Esta hormona neurohipofisaria tiene efectos bien conocidos de estimulación de las contracciones uterinas durante el parto y la eyección de leche en la lactación, momentos en que aumenta su secreción. Algunas mujeres refieren sensaciones placenteras, que recuerdan a las sexuales, durante las sesiones de lactación. A su vez, la actividad sexual en madres lactantes se acompaña a veces de emisión de leche, lo que indica secreción de oxitocina. Además, varios laboratorios han descrito un aumento de los niveles plasmáticos de oxitocina en varones y mujeres no lactantes durante la actividad sexual, alcanzándose valores máximos en el orgasmo. Cabe plantearse si ello contribuye a la producción de los fenómenos característicos de esta fase. Por otra parte, la administración de oxitocina a animales de experimentación estimula la conducta sexual en machos y hembras.

ALTERACIONES CLÍNICAS DE LA FUNCIÓN SEXUAL

Algunas personas padecen dificultades en su respuesta sexual, conocidas como disfunciones sexuales. Se suelen clasificar como trastornos del deseo (deseo sexual inhibido), de la fase de excitación (disfunción eréctil o impotencia en el varón y déficit de lubricación en la mujer), de la fase orgásmica (eyaculación precoz, eyaculación retardada, anorgasmia) u otros como vaginismo (contracción espástica de la musculatura perineal y perivaginal que impide la penetración) o dispareunia (dolor vaginal a la penetración). Muchos de estos problemas tienen un origen psicológico y se tratan eficazmente mediante técnicas de terapia conductual, que hacen un amplio uso del conocimiento existente de los mecanismos fisiológicos. Una importante proporción de estas disfunciones tiene, sin embargo, causas orgánicas (trastornos hormonales, vasculares o neurológicos, procesos inflamatorios en los genitales, etc.) que hay que diagnosticar y corregir.

A veces la aparición de una disfunción sexual puede ser el síntoma inicial de un proceso patológico no diagnosticado previamente. Por ejemplo, la disfunción eréctil (impotencia) puede ser el primer signo de una diabetes mellitus, un prolactinoma o un proceso arterioesclerótico en evolución hacia una cardiopatía isquémica. De hecho, un gran número de enfermedades crónicas tienen efectos deletéreos sobre la función sexual. Las causas y mecanismos son muy variados. Unas veces se trata de una interferencia específica con los mecanismos fisiológicos de la respuesta sexual por parte del proceso patológico (diabetes, insuficiencia renal, hiperprolactinemia, oclusiones de vasos pélvicos, esclerosis múltiple, traumatismos meduloespinales), de los tratamientos con numerosos fármacos (diversos antihipertensores, neurolépticos, anticonvulsivantes, antidepresivos, tranquilizantes, etc.) o procedimientos quirúrgicos (lesiones de los nervios pélvicos). La actividad sexual puede verse dificultada de modo más inespecífico por fenómenos como dolor, malestar, inmovilidad o espasticidad, que acompañan a muchos procesos crónicos (como artritis o esclerosis múltiple). Tienen también gran importancia los efectos psicológicos de la enfermedad sobre el paciente o su pareja, tales como depresión, ansiedad, deterioro de la imagen corporal (traumatismos, cirugía desfigurante), miedo ante los posibles riesgos de la actividad sexual (pacientes con infarto de miocardio o hipertensos). Identificar la posible contribución relativa de los diversos procesos, para corregirlos mediante medidas terapéuticas o consejos adecuados, puede mejorar considerablemente la calidad de vida de estos pacientes. Todo ello requiere un buen conocimiento de los mecanismos fisiológicos de la respuesta sexual.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75:191-236.

Arnow BA, Desmond JE, Banner LL, Glover GH, Solomon A, Polan ML, Lue TF, Atlas SW. Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain* 2002; 125: 1014-1023.

Bancroft J. *Human sexuality and its problems*. 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989.

Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. *Can Med Assoc J* 2004; 170: 1429-1437.

Finger WW, Lund M, Slagle MA. Medications that may contribute to sexual disorders. A guide to assessment and treatment in familiy practice. *J Family Practice* 1997; 44:33-43.

Guirao Sánchez L, García-Giralda Ruiz L, Sandoval Martínez C, Mocciaro Loveccio A. Disfunción eréctil en atención primaria como posible marcador del estado de salud: factores asociados y respuesta al sildenafilo. *Atención Primaria* 2002; 30:290-296.

Holstege G, Georgiadis JR, Paans AMJ, Meiners LC, Van der Graaf FHCE, Reinders AATS. Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci* 2003; 23:9185-9193.

Jackson G. *Sex, the Heart and Erectile Dysfunction*. London, Taylor & Francis, 2004.

Krüger THC, Haake P, Hartmann U, Schedlowski M, Exton MS. Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive? *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26:31-44.

Lundberg PO. Sexual dysfunction in patients with neurological disorders. *Annual Review of Sex Research* 1992; 3:121-150.

Mas M. Bases neuroendocrinas de la sexualidad humana. En: Botella-Llusiá J, Fernández de Molina A (eds.). *La Evolución de la Sexualidad y los Estados Intersexuales*. Madrid, Díaz de Santos, 1997; 177-200.

Mas M. Cerebro, emoción y la respuesta sexual humana. En: Mora F (ed.). *El Cerebro Sintiente*. Barcelona, Ariel, 2000; 77-111.

Mas M, Gutiérrez P. Correlatos cerebrales de la respuesta sexual humana. *Actualidad Andrológica* 2000; 8:48-58.

Mas M. La experiencia emocional de la sexualidad: una perspectiva psicofisiológica. *Arbor* 1999; 152:451-471.

Mas M. Neurobiological correlates of masculine sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19:261-277.

Mas M. Neurofisiología de la respuesta sexual humana. *Psicofármacos y Función Sexual*. Bobes J, Dexeus S, Gibert J (eds.). Madrid, Díaz de Santos, 2000; 1-15.

Mas M. Neurotransmisores y comportamiento sexual. En: Botella Llusiá J, Tresguerres JA F (eds.). *Hormonas, instintos y emociones*. Madrid, Editorial Complutense, 1996; 179-197.

Mas M. Sexualidad y hormonas. En: *Cerebro y Mujer*. Palacios S. Madrid, Health & Research Consulting, 1999; 83-90.

Mas M. Sexualidad y salud. En: Palacios S (ed.). *Salud y Medicina de la Mujer*. Madrid, Harcourt, 2001; 123-131.

Rowland DL, Greenleaf WJ, Mas M, Davidson JM. Penile and finger sensory thresholds in young aging and diabetic males. *Arch Sex Behav* 1989; 18:1-2.

Capítulo 89

Biología del envejecimiento

Jose Viña

- Definición de envejecimiento
- Características del envejecimiento
- Envejecimiento y muerte celular: apoptosis y necrosis
- Envejecimiento de poblaciones: la curva de supervivencia
- Duración máxima de la vida
- Esperanza de vida al nacer
- Biomarcadores de envejecimiento
- Sexo y longevidad: ¿por qué las mujeres viven más que los hombres?
- Envejecimiento fisiológico y patológico. la enfermedad y el envejecimiento
- Bibliografía

DEFINICIÓN DE ENVEJECIMIENTO

Podemos definir el envejecimiento como la suma de todos los cambios que ocurren en un organismo con el paso del tiempo y que conducen a pérdidas funcionales y a la muerte. Esta definición apunta hacia la idea de establecer mecanismos fisiológicos comunes entre el desarrollo y el envejecimiento. De hecho, el envejecimiento puede entenderse mejor desde el prisma del desarrollo.

Un problema fundamental y relacionado con la definición del envejecimiento es la determinación del momento en el cual empieza éste. Se puede considerar que el envejecimiento empieza a partir del momento en el que termina el desarrollo. El comienzo del envejecimiento debe tomarse como un parámetro relativo. Una deportista dedicada a la gimnasia rítmica puede considerarse "mayor" a la edad de 25 años; sin embargo, para la mayor parte de las actividades de la vida, no podemos considerar que esta persona sea vieja. Se considera que el envejecimiento se manifiesta a partir del momento de la máxima vitalidad: alrededor de los treinta años en el hombre. En cualquier caso, la mayoría de los autores coincide en señalar que, cuando termina el proceso del desarrollo somático, empieza el proceso del envejecimiento.

El estudio del envejecimiento se complica por el hecho conocido como envejecimiento diferencial: no todos los individuos envejecen al mismo ritmo, ni todos los órganos y sistemas del mismo individuo lo hacen a la vez. Existe, pues, un envejecimiento diferencial entre individuos de la misma especie y entre órganos del mismo individuo. Se describe este envejecimiento diferencial más adelante, en este mismo capítulo (véase Fig. 89.2).

Un aspecto importante desde el punto de vista celular es el siguiente: para algunos autores, sólo envejecen las células posmitóticas, es decir, las que han perdido la capacidad de dividirse. Sin embargo, Hayflick en los años sesenta, en estudios ya clásicos, utilizando células en cultivo, estableció que el número de divisiones que puede sufrir una célula está determinado genéticamente y definió el "límite de Hayflick" como el máximo número de divisiones que pueden darse en una célula antes de que ésta degenere y muera. Este concepto presenta el problema de que el límite de Hayflick puede considerarse como un asunto relacionado con la diferenciación y no con el envejecimiento celular. Así, las células dejan de dividirse porque se han diferenciado, y no porque han envejecido.

Análogamente al "límite de Hayflick", parece ser que la longevidad máxima de una especie está genéticamente determinada. En la especie humana es de alrededor de unos 120 años. No hay registros adecuados de la longevidad máxima en nuestra especie. En algunas aldeas del Cáucaso, en Siberia y en algunos poblados andinos en el Ecuador se ha informado de la existencia de personas de 130 años y aún más. Sin embargo, la edad de estas personas no está claramente documentada y, de momento, debemos cifrar en unos 120 años la máxima longevidad de nuestra especie.

Un concepto relacionado y quizá más restrictivo que el de envejecimiento es el de la senescencia. Se puede definir la senescencia como el conjunto de cambios involutivos que ocurren en las fases finales de la vida que conducen a alteraciones morfológicas y funcionales que llevan en último término a la muerte. Así, el envejecimiento empieza en edades tempranas, quizá juveniles, de la vida. La senescencia la reservamos a las edades finales de la vida en las cuales los cambios involutivos que conducen a la muerte se hacen más patentes.

CARACTERÍSTICAS DEL ENVEJECIMIENTO

Con el envejecimiento aparece una serie de cambios (morfológicos, funcionales y bioquímicos) que llevan a fallos funcionales y a la muerte. Estos cambios han sido bien sistematizados del siguiente modo:

1) Con el envejecimiento existe un aumento de la tasa de mortalidad después la maduración.

En efecto, la observación de la curva de supervivencia (véase más adelante) nos lleva a concluir que la tasa de mortalidad se mantiene relativamente constante para luego acelerarse bruscamente en las fases tardías de la vida.

2) El envejecimiento conlleva cambios en la composición del organismo.

Así, en mamíferos, se produce una disminución de la "masa magra" y un aumento de la proporción de grasa en el organismo. Hay otros muchos cambios característicos que se observan en las células envejecidas. Así, podemos ver aumentos en el contenido de lipofucsina en las células y aumento de entrecruzamientos entre las matrices de las moléculas, como por ejemplo del colágeno. Nosotros hemos estudiado la evolución de las enzimas de la defensa antioxidante con el envejecimiento en varios tejidos de roedores y hemos observado una importante disminución de la actividad de las que tienden a la reducción de especies moleculares derivadas de los radicales libres de oxígeno, por ejemplo la glutatión reductasa y la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (Fig. 89.1). Esto, junto con el hecho de que la generación de los radicales libres (en buena parte independiente de las actividades enzimáticas específicas) aumente con la edad, hace que la célula vieja se encuentre especialmente desprotegida contra la acción dañina de las especies reactivas de oxígeno y que se lesionen proteínas, ácidos nucleicos y otras moléculas. Estos cambios moleculares conducen a sutiles alteraciones en las células y los tejidos que llevan a la dificultad para mantener la homeostasis que es típica de los organismos viejos y que describo a continuación.

3) Existen numerosos cambios funcionales progresivos que tienden a un deterioro general del organismo.

Una característica fundamental del organismo envejecido es la pérdida de la capacidad para recuperarse de las agresiones. Más que cambios en los valores del estado estacionario, lo que se pierde es la capacidad de mantener los valores normales. En una palabra, se pierde capacidad homeostática. Por ejemplo, la glucemia basal casi no

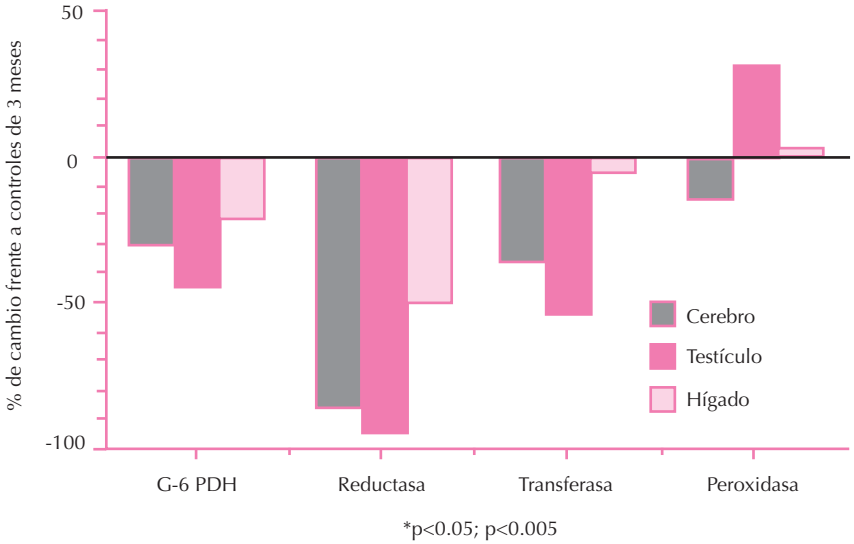


Figura 89.1. Efecto del envejecimiento sobre enzimas del ciclo del glutatión en órganos del ratón. G-6 PDH, glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa; reductasa, glutatión reductasa; transferasa, glutatión transferasa; peroxidasa, glutatión peroxidasa. (Elaborada con datos de Viña y cols.)

decae con la edad; sin embargo, la capacidad para recuperar el valor de la misma tras la ingesta de carbohidratos disminuye mucho. Por otra parte, no todos los parámetros cambian igual con el envejecimiento. Ya he mencionado que la glucemia basal cambia poco con la edad. La función renal, sin embargo, decae mucho con los años. En la Figura 89.2 elaborada, con modificaciones, con datos de N. W. Shock, resumo algunos aspectos esenciales de los cambios a los que me refiero. El lector encontrará más detalles en otros capítulos de la presente obra. En resumen, podemos decir que la característica más significativa del envejecimiento es, probablemente, la disminución de la capacidad del organismo para adaptarse al estrés.

4) Existe una mayor susceptibilidad del organismo envejecido a enfermedades de varios tipos.

Posiblemente esto se deba, al menos en parte, a un marcado deterioro del sistema inmunitario: de hecho, en el anciano se altera la práctica totalidad de las funciones de este sistema. Mientras que la respuesta a los antígenos exógenos está disminuida, la respuesta a los endógenos aumenta. Esto conduce a un aumento en la incidencia de enfermedades autoinmunitarias. Estudios recientes han demostrado que es posible mejorar la competencia del sistema inmunitario mediante la administración de antioxidantes, entre ellos las vitaminas C y E. El hecho de que existan enfermedades que se relacionan con el envejecimiento no significa que éste deba considerarse como patológico.

ENVEJECIMIENTO Y MUERTE CELULAR: APOPTOSIS Y NECROSIS

El envejecimiento y la muerte celular son partes integrantes del ciclo celular, tanto como el crecimiento y el desarrollo. Su estudio es del mayor interés para entender el mantenimiento homeostático del número total de células. Recientemente se ha prestado gran atención al fenómeno de la muerte celular programada o muerte celular normal, también conocida como apoptosis.

Existe, evidentemente, una muerte celular accidental, la necrosis, que se debe a la acción de muchos agentes dañinos, tales como la hipertermia, la hipoxia, los venenos metabólicos o el traumatismo celular directo. Una célula

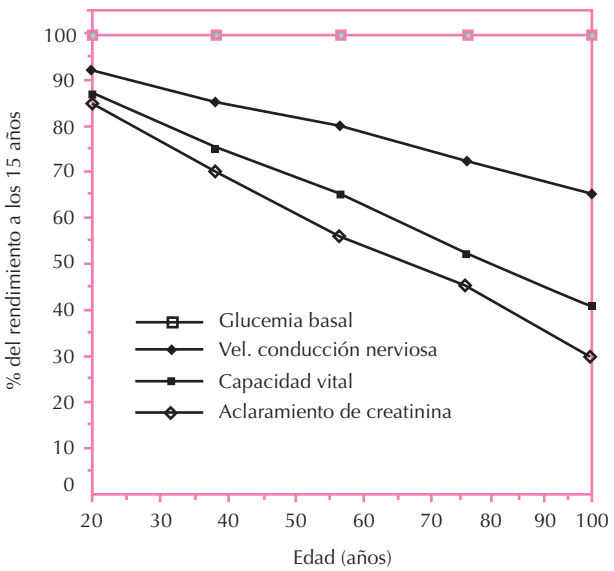


Figura 89.2. Evolución de varios parámetros fisiológicos: obsérvese que no todos envejecen a la misma velocidad; envejecimiento diferencial. (Elaborado con datos de N. W. Shock.)

que sufre necrosis presenta cambios pequeños en el núcleo pero grandes en otros orgánulos como, por ejemplo, el aumento del volumen de las mitocondrias. Estos cambios conducen a alteraciones en las actividades propias de la membrana celular, que pierde su capacidad de permeabilidad selectiva. Las alteraciones iónicas, entre ellas y de modo significativo la concentración de calcio, activan las fosfolipasas asociadas a las membranas y se produce una digestión de los fosfolípidos de las membranas con ruptura de las mismas y muerte celular. Una característica típica de la muerte por necrosis es que ocurre en grupos de células contiguas. Por ejemplo, en una zona inflamada, mueren prácticamente todas las células adyacentes.

Las características de la necrosis, que hemos descrito, contrastan con las de la apoptosis, que resumimos a continuación. Las células que sufren apoptosis presentan cambios en dos estadios diferentes: en una primera fase se observa una condensación del núcleo (recuérdese que en las primeras fases de la necrosis no hay alteraciones nucleares). Las células se convierten en una serie de fragmentos que contienen organelas intactas. En una segunda fase, estos fragmentos, llamados cuerpos apoptóticos, son fagocitados y rápidamente se degradan. Como se puede observar, la muerte celular ocurre espontáneamente, en muchos casos como repuesta al envejecimiento. Esta apoptosis o "muerte celular programada" tiene una gran importancia en la regulación de las poblaciones celulares.

ENVEJECIMIENTO DE POBLACIONES: LA CURVA DE SUPERVIVENCIA

El envejecimiento de poblaciones es un concepto que puede inducir a confusión, ya que se utiliza tanto en biología como en demografía. Desde el punto de vista demográfico, no sólo depende de la supervivencia, sino también de los movimientos de inmigración y de emigración. En este capítulo, me ciño al concepto biológico y analizaré el envejecimiento de grupos de individuos en poblaciones cerradas (sin movimientos migratorios). Para el análisis de la cinética de la mortandad debemos citar la ecuación de Gompertz, según la cual, en una población definida y cerrada, la relación entre el número de individuos que mueren en un intervalo de tiempo determinado y el número de supervivientes al principio de dicho intervalo aumenta exponencialmente con la edad de la población. Recientemente se han encontrado mutantes del nematodo *Caenorhabditis elegans* que tienen una mayor longevidad y un menor índice de Gompertz que los individuos normales. Esto demuestra la implicación del genoma en la longevidad máxima.

Llamamos curva de supervivencia a la que representa el porcentaje de individuos de una población que sobreviven en función del tiempo. La curva puede adoptar diversas formas, dependiendo del "bienestar" de la población. En la Figura 89.3 se muestra una curva de supervivencia teórica de dos poblaciones: la población B representa la curva de supervivencia en un medio adverso, y la población A representa la curva de supervivencia en un medio favorable. Se observa que la curva en el medio favorable tiende a la rectangularización. El estudio de este tipo de curva nos demuestra que la de tipo A representa una población de la cual un gran porcentaje llega a edades avanzadas. En la curva de tipo B, que representa una población en un medio hostil, sólo una pequeña parte de la misma llega a edades avanzadas, próximas a la edad máxima. Sin embargo, debe notarse que la edad máxima de la especie en ambas circunstancias es igual. La duración máxima de la vida será analizada más adelante en este mismo capítulo.

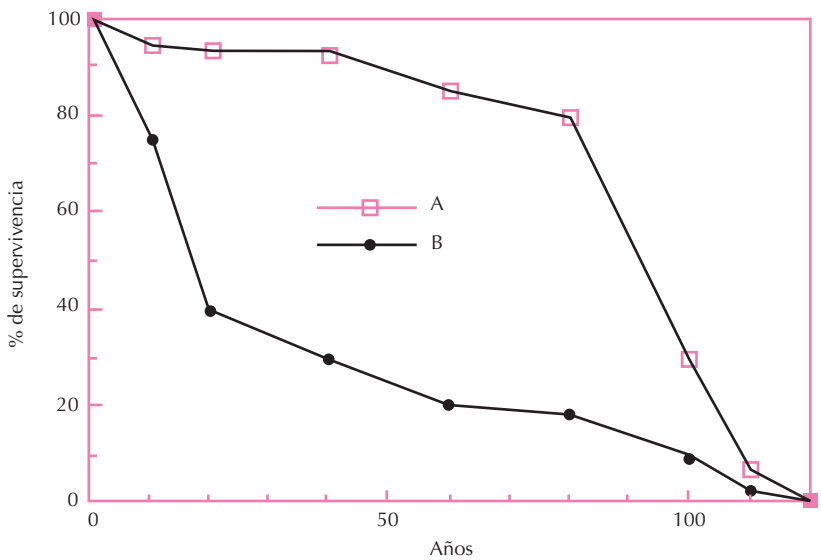


Figura 89.3. Curva de supervivencia de dos poblaciones: en la B, las condiciones de vida son malas; en la A, las condiciones son buenas. Obsérvese que se produce una "rectangularización" de la gráfica cuando las condiciones de vida son buenas.

Miquel señaló en 1984 que existe una gran semejanza entre las curvas de mortalidad en especies tan distintas como las moscas *Drosophila*, los ratones y la especie humana. Las curvas de supervivencia de estas tres especies son prácticamente superponibles si en el eje de abscisas ponemos días para las moscas, meses para los ratones y años para la especie humana. Esta notable similitud de las curvas de población nos indica que la estructura de las mismas se ha mantenido a lo largo de la evolución de las especies y es, por tanto, un fenómeno biológico de carácter general.

DURACIÓN MÁXIMA DE LA VIDA

He señalado antes que la existencia de una población de cualquier especie en un medio favorable u hostil no altera la vida máxima; sólo "rectangulariza" la curva de supervivencia (Fig. 89.3). La longevidad máxima, o mejor, el potencial de longevidad máxima (en el término inglés acuñado internacionalmente: *maximum life span potential*, mlsp) depende de la naturaleza de la información génica codificada para cada especie. Puede modificarse mediante mutaciones, pero no mediante mejoras en las condiciones de vida de cada especie. Se ha podido establecer una relación entre varios parámetros celulares y la duración máxima de la vida. Una de las teorías sobre el envejecimiento más aceptadas y fecundas es la de los radicales libres. Se postula que éstos causan daños en componentes celulares que conducen a las pérdidas de función asociadas al envejecimiento. La célula se defiende contra estos radicales mediante la acción de los antioxidantes.

La duración máxima de la vida es muy distinta entre especies relativamente próximas en la escala filogenética. Así, un chimpancé tiene una longevidad máxima de unos 45 años, un gorila de unos 39 años y, sin embargo, la longevidad máxima del ser humano es de unos 120 años. Cutler, del *National Institute of Aging* de Estados Unidos, ha esclarecido algunos mecanismos moleculares que explican estas variaciones, ya que ha encontrado una relación directa entre la longevidad máxima y la capacidad total antioxidante de las células en varias especies, entre ellas la humana.

ESPERANZA DE VIDA AL NACER

La esperanza de vida al nacer es un índice que nos muestra el número de años que estadísticamente vivirá un individuo de una población que nace en un momento determinado. Es un concepto teórico, ya que la esperanza de vida al nacer puede cambiar durante el período vital de un individuo en concreto si las condiciones de bienestar de la sociedad mejoran. Esto ha ocurrido en nuestra especie en el presente siglo. Uno de los mayores logros de la Medicina ha sido el conseguir que en las naciones desarrolladas la esperanza de vida al nacer haya cambiado más en los últimos 70 años que en los 2000 años anteriores. En efecto, los avances de la Medicina, especialmente de la Medicina preventiva, y también la aparición de los antibióticos, junto con los grandes progresos en nutrición, han hecho que la esperanza de vida al nacer, que era de aproximadamente 50 años a principios del siglo XX, sea de 75 años en la actualidad. El valor para las mujeres es ligeramente superior al de los hombres. Los cambios en la esperanza de vida al nacer, junto con el hecho de que, en la mayoría de los países, la jubilación se alcanza a los 65 años, ha hecho que se introduzca un concepto similar a la esperanza de vida al nacer: la esperanza de vida a los 65 años. Ésta puede definirse como el número de años que, estadísticamente, en una población, vivirá un individuo que tenga 65 años en un momento determinado.

Es muy poco probable que en el futuro ocurran cambios que supongan aumento en la esperanza de vida tan relevantes como el que acabamos de comentar. En efecto, la mayoría de las enfermedades, exceptuando los accidentes de tráfico y algunas formas de cáncer, ocurre fundamentalmente en edades relativamente avanzadas de la vida. Se ha demostrado que la eliminación total de enfermedades que tienen una gran incidencia y causan muchas muertes, como por ejemplo las enfermedades cerebrovasculares o la diabetes, desde el momento del nacimiento o bien después de la edad de 65 años, causaría el mismo aumento en la esperanza de vida. Además éste sería muy modesto. Por ejemplo, la eliminación de la diabetes supondría un aumento de sólo 0.2 años en la esperanza de vida, y el de todas las enfermedades cardiovasculares, de 1.3 años. La curación de todas las formas de cáncer no supondría un avance en la esperanza de vida mayor de 2 años. Estas cifras nos muestran que es muy difícil aumentar la esperanza de vida muy por encima de los niveles en que se encuentra en la actualidad. Los cambios que han ocurrido en el presente siglo, resultado del esfuerzo común de la medicina social e higiene, de la nutrición y, en general, de las mejoras ocurridas en la sociedad, es muy poco probable que puedan volver a repetirse.

BIOMARCADORES DE ENVEJECIMIENTO

Llamamos biomarcadores de envejecimiento a parámetros o grupos de parámetros que permiten determinar la edad real, biológica, no cronológica, de un individuo. El tiempo es solamente un modo indirecto de medir el envejecimiento. Esta observación tiene mucho interés si se considera la expectativa de vida de una especie, como la humana, cuya longevidad máxima sea de unos 120 años y de otra especie cuya longevidad máxima, como la de *Drosophila*, sea de sólo 60 días. El tiempo absoluto es por tanto un concepto relativo de envejecimiento que depende, fundamentalmente, de las especies, pero también de modificaciones individuales en cada especie y de cambios en el "bienestar" del grupo. Por este motivo resulta del mayor interés el poder disponer de marcadores de envejecimiento.

La determinación de la edad biológica de un individuo es multifactorial y requiere no sólo una prueba, sino una batería de ellas. Así, existen varios tipos de marcadores, tales como los marcadores antropométricos, por ejemplo el índice de masa corporal, que decrece con la edad; los

marcadores psicológicos, como la capacidad de reaccionar a estímulos sensoriales o de resolver operaciones matemáticas mentalmente; los marcadores fisiológicos, como la capacidad vital, o los marcadores bioquímicos, como la tasa de colesterol-HDL o, tal y como ha demostrado Calvin Lang, el nivel de glutatión en sangre.

Las características de los marcadores de envejecimiento son las siguientes:

1) El parámetro de envejecimiento debe ser fácil de determinar y poco invasivo. En efecto, un parámetro de envejecimiento que supusiese, por ejemplo, obtener muestras de tejido cerebral de un individuo, sería un mal parámetro, ya que no podría utilizarse manteniendo la vida de este individuo.

2) Debe ser muy reproducible. Es decir, debe presentar poca variabilidad entre individuos de la misma especie.

3) Debe poder reflejar con claridad cambios que ocurren en períodos cortos de tiempo. Evidentemente, cuando se establecen modificaciones experimentales que tiendan a "mejorar" el envejecimiento de un individuo, los cambios se deben poder observar al cabo de períodos de tiempo relativamente cortos. Por ejemplo, si pretendemos administrar vitaminas antioxidantes a un grupo de personas y determinar si mejoran su situación psíquica y física, deberemos plantear la suplementación de la dieta de estas personas durante un período de un año o como máximo dos. Los marcadores de envejecimiento que estudiemos deben cambiar suficientemente en un período de este tipo, es decir, de aproximadamente del 1% de la duración máxima de la vida. No tendría sentido plantear un parámetro de envejecimiento que cambiara sólo entre edades extremas de la vida, como la infancia y la senectud.

4) Los cambios estudiados deben ser esenciales. Efectivamente, no puede considerarse como un parámetro biológico de envejecimiento aquello que suponga cambios accesorios. Así, la aparición de arrugas cutáneas no debe considerarse como un índice biológico de envejecimiento, ya que se trata de un fenómeno accesorio y no esencial para la vida.

Uno de los objetivos esenciales de la Gerontología es el conocimiento de los mecanismos del envejecimiento a nivel molecular, celular y orgánico con vistas a mejorar las condiciones de vida durante la vejez. Tan importante fin ha llevado a acuñar el término de Farmacología Geriátrica Preventiva y, más ampliamente, Medicina Geriátrica Preventiva. La determinación de los biomarcadores de envejecimiento y, más concretamente, de los llamados perfiles de edad biológica, constituyen un control esencial para el desarrollo de esta rama de la Geriatría.

SEXO Y LONGEVIDAD: ¿POR QUÉ LAS MUJERES VIVEN MÁS QUE LOS HOMBRES?

Uno de los mayores logros del siglo XX fue el aumento de la esperanza de vida en nuestra especie. En Europa, ésta se ha duplicado entre 1900 y 1992. En todos los casos, la esperanza de vida de las mujeres supera la de los hombres. Es más, el porcentaje de diferencia de longevidad entre ambos sexos es mayor en aquellas épocas en las que la mortalidad es debida fundamentalmente a enfermedades asociadas al envejecimiento.

Las mitocondrias son la fuente principal generadora de radicales libres en las células. Las mitocondrias aisladas de ratas hembra producen aproximadamente la mitad de peróxidos en comparación con las mitocondrias aisladas de sus congéneres machos. Sin embargo, la ovariectomía de las ratas conduce a una producción de peróxidos comparable a la obtenida en los machos. La terapia sustitutiva con estrógenos previene el efecto causado por la ovariectomía. Además, los niveles de glutatión son mayores en mitocondrias aisladas de ratas hembra en comparación con los niveles obtenidos en los machos. Una vez más, la ovariectomía disminuye los niveles de este antioxidante, y el reemplazo con estrógenos previene esta disminución. Todas estas diferencias se deben a una mayor expresión de las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa y Mn-superóxido dismutasa en las ratas hembra respecto a los machos. Las hembras se comportan como dobles transgénicos, sobreexpresando estas dos enzimas antioxidantes, las cuales les confieren una protección extra frente al estrés oxidativo asociado al envejecimiento.

Concluyendo, existen datos experimentales que apoyan la existencia de una base biológica para las diferencias de longevidad halladas entre machos y hembras, y no sólo las diferencias sociológicas que subyacen de ellas.

ENVEJECIMIENTO FISIOLÓGICO Y PATOLÓGICO. LA ENFERMEDAD Y EL ENVEJECIMIENTO

Envejecer es normal, al menos en seres pluricelulares. Los seres unicelulares, como parte de su ciclo vital, tienen la capacidad de dividirse en células hijas. Esto evita el envejecimiento. Sin embargo, en los seres pluricelulares, que tienen células posmitóticas, que no se dividen, envejecer es normal e inevitable. Existe, pues, un envejecimiento fisiológico. La tendencia a considerar el envejecimiento patológico como un proceso similar al fisiológico, sólo que complicado por la presencia de enfermedades, es un error. Envejecimiento patológico es el envejecimiento acelerado. Por ejemplo, el que ocurre en la progeria.

Existen, es cierto, enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Sin embargo, éstas son entidades nosológicas en sí mismas, y no tienen que ver con el envejecimiento patológico. Lo que ocurre es que el organismo viejo es más vulnerable que el joven a los agentes patógenos externos, por ejemplo los microorganismos, por la disminución de las defensas inmunitarias. Por otro lado, existe una serie de afecciones que están esencialmente asociadas al envejecimiento, tales como la catarata senil, que se desencadenan por alteraciones en la bioquímica celular que son propias del envejecimiento.

En resumen, envejecer es un proceso fisiológico, normal, en los seres pluricelulares. Podemos llamar envejecimiento patológico al envejecimiento acelerado. Éste es diferente de las enfermedades asociadas al envejecimiento, que deben tratarse como tales y no como un fenómeno intrínsecamente relacionado con el hecho de envejecer.

BIBLIOGRAFÍA

Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408:239–247.

Goldstein S. Replicative Senescence - The Human Fibroblast Comes of Age. *Science* 1990; 249:1129-1133.

Hall SS. Longevity research. In vino vitalis? Compounds activate life-extending genes. *Science* 2003; 301:1165.

Hayflick L. Aging under glass. *Mutation Research* 1991; 256:69-80.

Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB *et al*. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266:2011- 2015.

Miquel J, Economos AC, Johnson JE Jr. A systems analysis-thermodynamic view of cellular and organismic aging. En: *Aging and cell structure*. Johnson JE Jr. (ed.). New York, Plenum Press,1984; 2:247-280.

Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel C. In Search of Methuselah-Estimating the Upper Limits to Human Longevity. *Science* 1990; 250:634-640.

Rogina B, Helfand SL, Frankel S. Longevity regulation by Drosophila Rpd3 deacetylase and caloric restriction. *Science* 2002; 298:1745.

Schwartzman RA, Cidlowski JA. Apoptosis: The Biochemistry and Molecular Biology of programmed Cell Death. *Endocrine Reviews* 1993; 14:133-151.

Sprott RL, Schneider EL. Biomakers of aging. Drug-Nutrient Interactions. *Science* 1985; 4:43-52.

Timiras PS. *Physiological basis of aging and geriatrics*. New York, Macmillan Publishing Company, 1988.

Capítulo 90

Envejecimiento cerebral

Francisco Mora Teruel, Gregorio Segovia y Alberto del Arco

- Introducción
- Importancia actual de los estudios sobre el envejecimiento
- Teorías sobre el envejecimiento
- Envejecimiento cerebral
- Muerte
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso deletéreo, que acontece en todo ser vivo con el tiempo, como expresión de la interacción entre el programa genético del individuo y su medio ambiente. Decir cuándo comienza propiamente el envejecimiento es muy difícil, dado que es un proceso para el que no existe una definición clara, válida, reproducible y aceptada por toda la comunidad científica y médica.

Una definición bastante aceptada es aquella que señala que el envejecimiento es un proceso que acontece tras alcanzar la madurez reproductiva y es el resultado de la disminución de la energía disponible para mantener una fidelidad molecular en el organismo. En general se acepta que el proceso de envejecimiento comienza alrededor de la edad de los 30 años. Sin embargo, es a partir de los 60 años, edad variable entre individuos y estilos de vida, cuando comienza propiamente un deterioro progresivo de las capacidades intelectuales (cognición, motivación, memoria) y también corporales, sensoriales y motoras.

IMPORTANCIA ACTUAL DE LOS ESTUDIOS SOBRE EL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento humano y por ende los estudios experimentales en animales han cobrado en la última década un gran interés, sin duda debido al progresivo aumento de la edad media de las poblaciones en los países desarrollados. La expectativa de vida media se ha prolongado y se sigue prolongando en Occidente. Actualmente, se estima una vida media de 75 años en el hombre y de 81 en la mujer. Sin duda que a ello han contribuido muchos factores, siendo el más significativo el avance de la Medicina, tanto en su vertiente preventiva como curativa, que ha erradicado la mayor fuente de enfermedades infecciosas y ha reducido la mortalidad infantil y la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

No cabe duda de que el proceso de envejecimiento a la luz de los datos estadísticos que acabamos de analizar representa un cambio de parámetros sociales y médicos importantes. Como ha sido señalado por Robert Butler en la Segunda conferencia americana sobre la epidemiología del envejecimiento: *«Estamos asistiendo a una revolución demográfica universal que inevitablemente nos dirige hacia una sociedad completamente diferente. Los cambios traspasarán todas las fronteras de raza, sexo y nacionalidad, porque el proceso de envejecimiento nos afecta a todos»*.

La importancia real de esta revolución social está principalmente en el problema médico-asistencial que requiere esta población. Aparte de las enfermedades generales y el deterioro funcional de los distintos aparatos y sistemas del organismo, durante el envejecimiento destaca sobremanera el deterioro, digamos cuantitativo, de la capacidad intelectual del individuo y, desde luego, la incidencia de enfermedades neurodegenerativas, entre las que destacan las demencias. Precisamente entre la población mayor de 65 años las demencias alcanzan cifras de hasta 15%, llegando en la población de más de 90 años a estimarse en casi 40%. De hecho, las demencias, proceso cerebral degenerativo con claro deterioro de todas las funciones mentales, tienden a convertirse en un problema médico-social de primer orden que alcanza proporciones casi epidémicas. Ya hoy se considera que las demencias representan, junto con el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y los accidentes, una de las causas de muerte más frecuentes en el mundo occidental.

De modo reciente, y específicamente relacionado con el envejecimiento del cerebro, se está poniendo de relieve la importancia de los factores del medio ambiente en ese mismo proceso de envejecimiento. Ello incluye sobremanera los estilos de vida, en particular aquellos relacionados con la ingesta de alimentos, ejercicio intelectual (aprendizaje y memoria) y físico, y hábitos como el consumo de tabaco o de alcohol. De hecho, y de modo igualmente reciente, ha sido acuñado el término de **ambioma** para abarcar conceptualmente ese mundo que rodea al individuo y que es determinante en la tasa o la progresión de ese envejecimiento del cerebro. El concepto de ambioma ha sido definido por nosotros en el Diccionario de Neurociencia como “conjunto de elementos no genéticos, cambiantes, que rodean al individuo y que junto con el genoma, conforman el desarrollo y construcción del ser humano y el propio proceso de envejecimiento y que pueden determinar la aparición de una enfermedad”.

TEORÍAS SOBRE EL ENVEJECIMIENTO

Muchas son las teorías propuestas para explicar los mecanismos básicos moleculares del proceso de envejecimiento del organismo. No todas ellas poseen sin embargo un soporte biológico-experimental suficiente. Cualquier teoría que pretenda aportar un significado teórico-experimental al proceso del envejecimiento debe satisfacer al menos los cuatro criterios propuestos originalmente por Strehler. Estos criterios indican que el envejecimiento: 1) *es un proceso deletéreo*, ya que se produce una reducción de funciones; 2) *es un proceso progresivo*, ya que se produce gradualmente en el tiempo; 3) *es un proceso intrínseco*, ya que no se debe a agentes ambientales (aunque puede ser poderosamente modulado por ellos); 4) *es un proceso universal*, ya que todos los miembros de una determinada especie, si se les da la oportunidad, manifiestan el proceso de envejecimiento. Casi todas las teorías que tratan de explicar el envejecimiento biológico pueden dividirse en dos grupos.

El primero de ellos trata de explicar que el deterioro biológico dependiente de la edad es el resultado de un programa activo de autodestrucción, escrito en los propios genes. De esta manera, el envejecimiento sería el resultado de un programa secuencial de sucesos, los cuales vienen en última instancia determinados por el orden de los nucleótidos del ADN de cada especie. De este modo, la ejecución de este programa daría como resultado el pro-

ceso de envejecimiento y, eventualmente, la muerte del individuo.

El segundo grupo de teorías trata de explicar que este proceso es el resultado pasivo de un deterioro general, en el que ocurre una serie de accidentes o errores genéticos con una acumulación gradual de daño celular irreparable, cuya expresión a nivel global del organismo es el envejecimiento y la muerte.

A caballo entre estos dos grupos se encuentran las teorías del error primario de Orgel, la teoría del mensaje redundante de Medvedev, la teoría de la restricción codónica de Strehler y la teoría de los radicales libres derivados del oxígeno en la cadena respiratoria y el acortamiento de los telómeros (véase el Capítulo 89). Ninguna de estas teorías sería, a primera vista, excluyente. Sin embargo, y tal vez como resumen importante, habría que destacar que hoy se piensa que el genoma no parece contener instrucciones para el proceso de envejecimiento, es decir, no parece existir un programa genético que dirija la destrucción del organismo (envejecimiento). El envejecimiento es, pues, un proceso deletéreo y azaroso que es sólo en parte dependiente de los genes (longevidad) y en parte importante dependiente del medio ambiente y los estilos de vida del individuo.

ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

Aspectos generales

Dentro de un capítulo general sobre el envejecimiento, el envejecimiento cerebral es, sin duda, el tema que ha cobrado mayor importancia en los últimos años. Como hemos señalado al principio de este capítulo, ello se debe a la incidencia importante de enfermedades neurodegenerativas en estas edades, en particular las demencias, entre las que destaca sobremanera la enfermedad de Alzheimer.

Junto con ello y dentro de lo que se considera «el proceso normal de envejecimiento», la población de mayores de 65 años requiere una asistencia médica importante, debido a la mucha y variada sintomatología que presenta. Mucha de esta sintomatología es de nueva aparición, determinada por parámetros sociales nuevos.

Un buen ejemplo de ello es el deterioro de la memoria con la edad, que es quizá uno de los primeros síntomas de los que es consciente el sujeto que envejece. La «pérdida de memoria» con la edad es un fenómeno que podríamos decir que ha sido admitido como «normal» hasta fechas muy recientes. Sin embargo, hoy se considera un síntoma altamente perturbador para el sujeto que lo padece, que lo lleva a acudir al médico en busca de ayuda. A ello han contribuido dos tipos de factores: por un lado, los determinantes sociales (un hombre de 45-55 años, edad en la que empiezan a aparecer estos síntomas, no se considera viejo) y, por otro, la situación actual de creciente alarma médica debido a la frecuencia de demencias, enfermedades que también comienzan con deterioros amnésicos. Como consecuencia de la importancia e incidencia de estos problemas que acontecen en el proceso de envejecimiento que llamamos «normal» se ha venido a acuñar un nuevo síndrome como entidad clínica «normal» llamado *deterioro amnésico asociado con la edad*, bajo cuyo epígrafe se incluyen no sólo el deterioro de ciertas memorias (el más común es cierta dificultad para recordar el nombre de personas), sino otros síntomas, como son el descenso en la motivación, la indecisión y la disminución de la capacidad de concentración. Todo ello representa un costo económico importante, dada la incidencia médico-asistencial que requiere, sobre todo en el mundo occidental, en el que un hombre de 45-55 años (que, como hemos ya señalado, es la edad de incidencia de este síndrome) se considera «joven».

Modificaciones estructurales y bioquímicas

Durante el envejecimiento el cerebro sufre una serie de modificaciones estructurales, tanto microscópicas como macroscópicas y bioquímicas todavía mal definidas. De hecho, las modificaciones que han sido descritas están basadas en poblaciones de individuos cuyos estilos de vida, aun cuando sanos, no se han definido; y los estilos de vida son, como ya hemos venido señalando, un poderoso determinante de las modificaciones que ocurren en este proceso. Con todo, todavía es útil señalar algunas de las modificaciones más sobresalientes. Éstas son las siguientes:

1) **Descenso del peso del cerebro.** Durante el desarrollo, el cerebro presenta una fase de crecimiento rápido hasta alcanzar los 25-30 años aproximadamente. A partir de entonces este peso disminuye lentamente hasta descender, en el hombre de 80 años, un 10-15% del peso máximo alcanzado en su juventud.

2) **Disminución del volumen cerebral** que acompaña a la pérdida de peso del cerebro. Algunos autores han señalado que el volumen cerebral desciende un 2% por década a partir de los 50 años. Como consecuencia, el volumen de la cavidad extracerebral aumenta progresivamente a partir de esa edad.

3) **Aumento del tamaño de los surcos y disminución de las circunvoluciones cerebrales**, así como un significativo aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales.

4) **Cambios en las neuronas.** Con la edad y en general no parece existir una pérdida significativa de neuronas en el cerebro. De hecho, muchos estudios recientes, utilizando técnicas de contaje estereológicas, han mostrado que la población neuronal de muchas áreas de la corteza cerebral, lo que incluye áreas de asociación como la corteza prefrontal o inferotemporal o la corteza entorrinal o el propio hipocampo y también áreas y núcleos del tronco del encéfalo, se mantiene intacta hasta edades muy avanzadas. Por el contrario, sí parece haber un descenso con la edad de los árboles dendríticos de estas neuronas. Esto último está muy relacionado con los estilos de vida de los individuos.

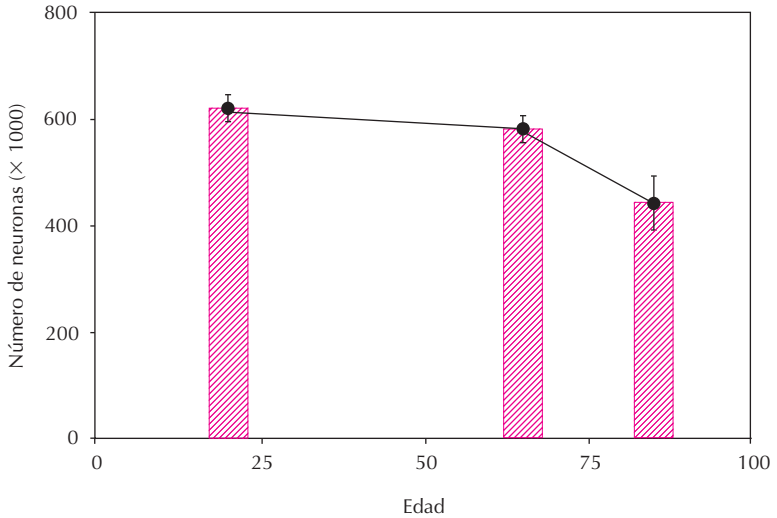


Figura 90.1. Número total de neuronas en la sustancia negra a lo largo de los años. La gráfica muestra (media de 30 cerebros) un descenso del 7% entre las edades comprendidas entre los 15 y los 65 años (1.4% de descenso por década), y un descenso del 21% entre los 65 y los 85 años (un descenso del 11% por década). Datos tomados de Mann DMA. *The neurobiology of dopamine system*. Winlow y Markstein (eds.), Manchester Univ. Press, Manchester, 1984; 87-103.

Frente a estas observaciones, otras áreas del cerebro sí sufren una muerte neuronal durante el proceso normal de envejecimiento. Entre estas áreas se encuentran el *locus caeruleus*, la sustancia negra (*pars compacta*) y los núcleos basales de Meynert (véase "Neurotransmisores", más adelante en este capítulo) (Fig. 90.1).

5) **Células de la glia.** Junto con los cambios descritos para las neuronas y las dendritas se encuentran los cambios que ocurren en las células de soporte de estas mismas neuronas, particularmente los oligodendrocitos y los astrocitos. Estudios realizados con técnicas de resonancia magnética nuclear han mostrado consistentemente que existe una pérdida de volumen de la sustancia blanca en ambos hemisferios cerebrales y que este descenso está relacionado con la edad. Estos cambios parecen debidos a los cambios que sufren los oligodendrocitos durante el proceso de envejecimiento. Efectivamente, estudios recientes en primates han mostrado que los oligodendrocitos y su producto, la mielina (aislante de los axones de las neuronas), sufren un proceso degenerativo con la edad, de tal forma que estos axones se encuentran pegados unos a otros y con inclusión de pigmentos anormales a lo largo de todas sus terminaciones. Es más, estudios recientes han mostrado que durante el envejecimiento se produce un cambio en la propia composición molecular de la mielina. Además, hay estudios que demuestran que entre estos cambios de las vainas de mielina y las alteraciones encontradas en los oligodendrocitos existe una correlación con los déficit de aprendizaje y memoria que ocurren con la edad.

Los astrocitos, por su parte, que son las células de soporte y nutrición de las neuronas y que en número multiplican por diez a estas últimas, también sufren cambios con la edad. Al parecer, durante el proceso de envejecimiento estas células aumentan en número en muchas áreas del cerebro, en particular la corteza cerebral, lo que incluye las cortezas entorrinal, frontal y parietal, además del hipocampo. Estos cambios, es decir, el aumento del número de astrocitos, prosiguen hasta edades muy avanzadas. El significado de estos aumentos es todavía propiamente desconocido.

Junto con estos aspectos estructurales existen otras alteraciones de localización tanto intracelular como extracelular, que de modo cualitativo caracterizan al cerebro senil. Se trata de la acumulación intracelular de pigmentos de lipofuscina, degeneración granulovacuolar y degeneración neurofibrilar. Junto con estas últimas se encontrarían la acumulación extracelular de placas neuríticas o seniles. Es importante señalar que todas estas alteraciones se dan igualmente, sólo que más exacerbadas, en los cerebros de pacientes con demencia.

6) **Acumulación de lipofuscina.** Son granulaciones de color amarillo-parduzco limitadas por una membrana. Su acumulación en las neuronas (también ocurre en células de otros tejidos, como corazón o hígado) parece estar relacionada con la actividad metabólica total más que con la edad del sujeto. En el ser humano es de una aparición constante en el transcurso del envejecimiento. Estos pigmentos de lipofuscina pudieran ser el resultado de la interacción entre la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados y otras moléculas, o por la glucosilación no enzimática de proteínas y ácidos nucleicos. Estos lipopigmentos tienen una gran heterogeneidad estructural, como también la tienen la distribución de neuronas que los contienen en el sistema nervioso central. La significación funcional o patológica de estos depósitos es todavía desconocida.

7) **Degeneración granulovacuolar.** Son vacuolas con un gránulo denso basófilo. Se encuentran localizadas principalmente en el citoplasma de las neuronas piramidales de la corteza cerebral e hipocampo.

8) **Degeneración neurofibrilar.** Se trata de una alteración que es más bien característica de la demencia de Alzheimer. Sin embargo, también se da durante el proceso de envejecimiento normal. Es más, en cierto sentido es la degeneración más frecuente y específica del envejecimiento cerebral humano, ya que no aparece en el cerebro de los animales viejos.

La degeneración neurofibrilar se caracteriza por la acumulación de gruesos filamentos o neurofibrillas alteradas argentófilas intraprotoplásmicas que tienen trayectos ondulados o sinuosos con aspecto de ovillos o cestos. De ahí también el nombre de «ovillos neurofibrilares». Esta degeneración neurofibrilar consiste en depósitos de fascículos constituidos por filamentos helicoidales pareados que contienen la proteína «tau» anormalmente fosforilada. También incluyen en grado variable otras proteínas, entre ellas β-amiloide.

9) **Placas neuríticas o seniles.** El origen de estas formaciones no es claro, aun cuando parecen proceder de la degeneración del neuropilo. Están formadas por un centro constituido por una sustancia proteica (el β-amiloide), procesos neuronales degenerados (prolongaciones axonales o dendríticas) y por células de la glia (microglia y astrocitos). Se localizan preferentemente en las cortezas frontal y parietal, y en el hipocampo.

10) **Aspectos funcionales y bioquímicos.** Las mediciones funcionales y bioquímicas están sujetas a constantes controversias, debidas no sólo a la diversidad de técnicas y parámetros utilizados para su estudio, sino a las grandes variaciones que se encuentran entre individuos y a la dificultad de estudiar grupos de sujetos completamente exentos de enfermedades añadidas al propio proceso de envejecimiento y, como venimos señalando con reiteración, a los estilos de vida de los individuos.

Una gran mayoría de los estudios sobre el flujo sanguíneo cerebral global o consumo de oxígeno apunta hacia una reducción de éstos en relación con la edad, aunque bien es verdad que persiste la controversia en la literatura científica sobre si tal reducción es debida al envejecimiento *per se* o a factores extrínsecos a tal proceso, tales como por ejemplo la enfermedad arteriosclerótica, que es difícil de descartar. El consumo cerebral de glucosa ha sido el parámetro más utilizado como indicador de la actividad funcional del cerebro, y es quizá uno de los parámetros más estudiados en esa relación cerebro-envejecimiento. Parece haber consenso en cuanto a que este consumo cerebral de glucosa, tanto considerado el cerebro globalmente como por regiones, está disminuido, existiendo una clara relación entre este descenso y la edad del individuo. A excepción del contenido cerebral total de proteínas, que parece disminuir claramente entre un 5 y un 20% entre los 30 y los 90 años, los estudios en cuanto al contenido del cerebro en agua, electrólitos, lípidos y ácidos nucleicos en relación con el envejecimiento son contradictorios.

Neurotransmisores

Una de las consecuencias más importantes de la atrofia y la muerte neuronal que se produce en núcleos específicos del cerebro como resultado del envejecimiento cerebral es el deterioro de circuitos mediados por determinados neurotransmisores.

Consecuencia de ello es el deterioro de funciones cerebrales codificadas en esos circuitos. Por ello, conocer qué neurotransmisores están afectados durante este proceso normal de envejecimiento permitiría instaurar un tratamiento farmacológico compensador en el ser humano. Desgraciadamente, sin embargo, la investigación sobre neurotransmisores y envejecimiento normal es un capítulo que está en sus comienzos.

Durante el proceso de envejecimiento cerebral se producen cambios en la función neuronal que implican la alteración en la síntesis, liberación o actividad de diferentes sistemas neurotransmisores. Estos sistemas neurotransmisores están asociados a circuitos específicos del cerebro que codifican funciones específicas y, como consecuencia, la alteración en los neurotransmisores se asocia a las deficiencias cognitivas, sensoriales y motoras que se producen en el envejecimiento. Sin embargo, los conocimientos actuales sobre los cambios en los sistemas neurotransmisores durante el envejecimiento son escasos y, por tanto, centro de numerosas investigaciones, tanto en animales de experimentación como en los seres humanos.

Es importante indicar que, al igual que la muerte neuronal asociada con la edad no se produce de una manera generalizada en el cerebro, los cambios en los sistemas neurotransmisores son selectivos. Los sistema más afectados por el proceso de envejecimiento son los acetilcolinérgicos (acetilcolina), que envían eferencias desde el prosencéfalo basal (en particular, núcleo basal de Meynert) a la corteza cerebral, y los dopaminérgicos (dopamina) de las proyecciones nigroestriatal, mesolímbica y tuberoinfundibular. También los noradrenérgicos (noradrenalina), desde el locus coeruleus, y los serotoninérgicos, desde los núcleos del rafe que proyectan sus eferencias al sistema límbico y la corteza cerebral. En todos estos casos los cambios conllevan un descenso en la actividad de estos sistemas neurotransmisores durante el proceso de envejecimiento. El déficit funcional puede deberse a alteraciones en su síntesis y liberación, pero también puede implicar cambios en los mensajeros intracelulares que se activan cuando los neurotransmisores se unen a sus receptores. De hecho, se han descrito disminuciones en las concentraciones de proteína quinasas (PKA, PKC), fosfolipasas y calcio intracelular con el envejecimiento.

El sistema acetilcolinérgico y su asociación con el aprendizaje y la memoria fue sugerido por primera vez a partir de estudios en los que se mostró que agentes anticolinérgicos producían deterioros en la memoria de jóvenes adultos similares a los descritos en individuos de edad avanzada. Posteriores estudios han sugerido cambios específicos en los sistemas acetilcolinérgicos durante el enve-

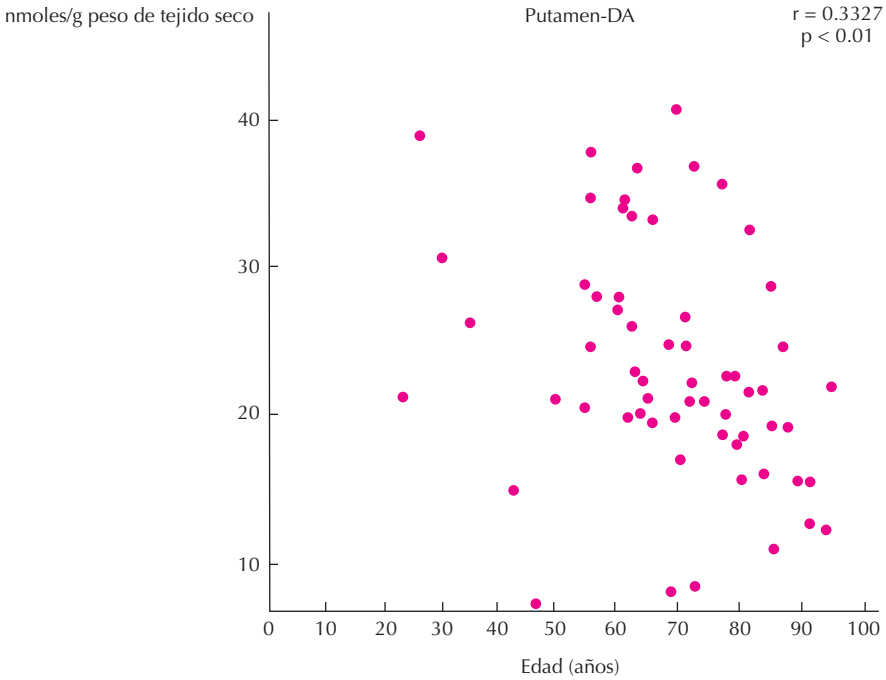


Figura 90.2. Niveles de dopamina en los ganglios basales del cerebro humano en función de la edad del individuo. Datos tomados de A. Carlsson y cols. *Umea University Medical Dissertations.* Suecia, 1984; 53-84.

jecimiento. En particular, una disminución en la colina acetiltransferasa (enzima de síntesis de acetilcolina), principalmente en el hipocampo y la corteza cerebral, una reducción en la liberación de acetilcolina en el hipocampo y el estriado, y una disminución en la densidad de receptores muscarínicos acetilcolinérgicos en diferentes áreas cerebrales como núcleo caudado, putamen, hipocampo y corteza frontal.

El sistema dopaminérgico participa en funciones cognitivas (sistema dopaminérgico mesocortical), que implican motivación y emoción (sistema dopaminérgico mesolímbico) y motoras (sistema dopaminérgico nigrostriatal) (Fig. 90.2), además de en la regulación de la liberación de hormonas hipotálamo-hipofisarias (sistema dopaminérgico tuberoinfundibular). Los cambios en los sistemas dopaminérgicos que se producen durante el proceso de envejecimiento se han asociado principalmente a las alteraciones motoras que se producen en individuos de edad avanzada (sistema nigroestriatal, implicado en la enfermedad de Parkinson). Junto con ello, diferentes estudios experimentales han mostrado disminuciones en la concentración de tiroxina hidroxilasa (enzima de síntesis dopaminérgica), en la liberación de dopamina, en la densidad de transportadores de dopamina y en la densidad de receptores D1 y principalmente D2, dependiendo del área cerebral examinada. Es interesante el hecho de que junto con el descenso del número de receptores D1 y D2, algunos estudios han sugerido una reducción de la actividad de estos receptores (cambios en la cadena de segundos mensajeros o en la activación de proteínas G producidos por la unión de la dopamina al receptor) con la edad.

El sistema serotoninérgico ha sido implicado en trastornos psiquiátricos como la ansiedad y la depresión, y principalmente en la regulación del estado de ánimo, además de participar en funciones cognitivas (atención) y en el ritmo circadiano sueño-vigilia. Los cambios en los sistemas serotoninérgicos que se producen con la edad están asociados al deterioro de dichas funciones. Desde un punto de vista histológico, se ha descrito una disminución de la densidad axónica, además de cambios en la morfología de los axones de proyecciones serotoninérgicas durante el proceso normal de envejecimiento. Junto con ello, y de acuerdo con estudios experimentales en animales y en seres humanos, se ha observado una disminución en la concentración de serotonina, en su liberación y en la densidad de receptores 5-HT1A y 5-HT2A con la edad en la corteza cerebral y el hipocampo.

El sistema noradrenérgico es un componente esencial del sistema reticular activador por medio de sus proyecciones a la corteza cerebral, y participa en procesos de atención, alerta y respuesta a situaciones de estrés. También está implicado en la regulación de hormonas hipotalámicas y en el ritmo circadiano sueño-vigilia. Al igual que para otros sistemas neurotransmisores, los cambios en los sistemas noradrenérgicos están asociados al deterioro de las funciones mencionadas que se produce durante el proceso de envejecimiento. Así, se ha descrito una pérdida de neuronas noradrenérgicas en el locus

coeruleus con la edad. De la misma manera, se ha observado una disminución de las concentraciones de noradrenalina y de la densidad de receptores adrenérgicos en regiones específicas del cerebro de la rata durante el envejecimiento.

Otros sistemas neurotransmisores, como los sistemas aminoacidérgicos, glutamatérgico y GABAérgico, a diferencia de los neurotransmisores mencionados anteriormente, parecen mantenerse más estables durante el proceso de envejecimiento. Esto se debe, en parte, a la ausencia de una muerte de las neuronas que expresan dichos neurotransmisores, como son las neuronas de proyección de la corteza cerebral (neuronas piramidales) o de los ganglios basales. Sin embargo, sí se han descrito algunos cambios consistentes con la edad en estos neurotransmisores que pueden tener un importante significado funcional, dada su ubicuidad en numerosísimos circuitos cerebrales. En lo que refiere al sistema glutamatérgico, diferentes estudios experimentales han mostrado una disminución de la función de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) (reducción en número y en la función postsináptica) en áreas del cerebro como la corteza cerebral, el hipocampo y el núcleo estriado. Estos receptores juegan un papel fundamental en procesos de memoria y aprendizaje, por lo que estos cambios en su función han sido asociados a las alteraciones en estos procesos que se producen durante el envejecimiento. Recientemente se ha mostrado que el glutamato puede ser liberado por los astrocitos al espacio extracelular, de manera que estas células gliales pueden modular la actividad neuronal mediante receptores glutamatérgicos. Por tanto, los cambios que se producen en estas células durante el envejecimiento pueden afectar directamente a la función de los sistemas glutamatérgicos. Hay muy pocos datos consistentes en lo que refiere a los cambios en los sistemas GABAérgicos con la edad.

El descenso de neurotransmisores es consecuencia, en parte, de la muerte de las neuronas que sintetizan estos neurotransmisores. Con todo, los más recientes estudios ponen de manifiesto que a pesar de que hay un descenso en el número de neuronas de estos y otros sistemas específicos de neurotransmisores, ocurre que a medida que se instaura la muerte neuronal emergen sistemas compensatorios a ese proceso. Así, se ponen en marcha sistemas de compensación tanto morfológicos (aumento del árbol dendrítico de las neuronas que permanecen intactas) como bioquímicos (aumento del recambio y la liberación del neurotransmisor por estas mismas neuronas que permanecen intactas al proceso degenerativo). Todo ello hace que durante mucho tiempo no aparezcan déficit funcionales manifiestos en estos sistemas y que la función persista en parte, compensada. Es a partir de cierto momento, cierta edad, cuando se establecen claramente déficit bioquímicos y funcionales, cuya expresión en la conducta son el deterioro claro de la capacidad intelectiva, la motivación y la memoria, así como la aparición de incapacidades motoras y sensoriales, alteración de los patrones normales de sueño, hambre-sed, sexualidad, etc.

Envejecimiento y estilos de vida

Estudios recientes están poniendo de manifiesto un hecho importante. Y éste es que muchas de las alteraciones funcionales asociadas al envejecimiento están determinadas en parte por los estilos de vida (ejercicio intelectual, viajar), los hábitos (sedentarismo frente a ejercicio físico regular, consumo de tabaco, consumo de alcohol), la alimentación y, sobre todo, por una cohorte de factores psicológicos y sociológicos que son ajenos al propio proceso de envejecimiento. Los conocimientos actuales en animales de experimentación permiten observar que estos factores pueden enlentecer o acelerar los cambios moleculares y funcionales que se asocian al proceso de envejecimiento. Existen abundantes datos experimentales que sugieren que, efectivamente, dichos cambios de factores ambientales y conductuales afectan poderosamente al proceso de envejecimiento. Por ejemplo, la restricción calórica es una intervención experimental que no sólo incrementa la expectativa máxima de vida, sino que también mitiga los efectos que el envejecimiento produce en el sistema nervioso central. Los mecanismos mediante los cuales la restricción calórica produce sus efectos sobre el envejecimiento no son del todo conocidos e incluirían la reducción de la producción de radicales libres y el aumento de la producción de factores tróficos que en último termino protegerían frente al estrés oxidativo. En el sistema nervioso central se ha descrito que la restricción calórica revierte las alteraciones asociadas con la edad en la expresión génica, los descensos de la densidad de receptores dopaminérgicos y glutamatérgicos, así como de la liberación estimulada de dopamina *in vivo*. También se ha descrito que la restricción calórica retrasa la astrogliosis asociada con la edad que tiene lugar en el sistema nervioso central. Como consecuencia de estos cambios moleculares y celulares, la restricción calórica parece ser una intervención eficaz para revertir los deterioros asociados con la edad en la conducta motora, así como en parámetros cognitivos como la memoria espacial y la memoria de trabajo.

El enriquecimiento ambiental (lo que incluye la realización de ejercicio físico aeróbico), por su parte, es otra intervención experimental que se ha mostrado igualmente eficaz en mitigar y enlentecer y también en revertir las alteraciones asociadas con la edad en el sistema nervioso central. Desde el punto de vista experimental esta intervención implica el mantenimiento de los animales en condiciones de estimulación sensorial, motora y social, para lo cual se agrupan en jaulas grandes que contienen objetos ("juguetes", tuberías y ruedas de actividad motora) que se cambian periódicamente. Estas condiciones experimentales inducen una serie de cambios moleculares y morfológicos que incrementan la plasticidad neuronal. Estudios recientes han demostrado que el ejercicio voluntario también tiene capacidad de incrementar la plasticidad neuronal. Los mecanismos por los que el enriquecimiento ambiental y el ejercicio producen sus efectos parecen implicar un incremento en la producción de factores tróficos, y en ello parecen intervenir diferentes tipos de neuro-

transmisores, entre ellos la acetilcolina y el GABA. Diferentes estudios han mostrado que el cerebro envejecido mantiene un grado importante de plasticidad, si bien los efectos del enriquecimiento en animales viejos son menos robustos. Por ejemplo, el mantenimiento de animales en un ambiente enriquecido o con restricción calórica induce un incremento en la neurogénesis del hipocampo (neuronas nuevas), tanto en animales jóvenes como viejos (Fig. 90.3). El enriquecimiento ambiental también es capaz de inducir otros cambios en el sistema nervioso central de animales envejecidos, tanto morfológicos como neuroquímicos, que en último termino conducen a una reversión de los déficit asociados con la edad en diferentes parámetros cognitivos.

Todo ello nos lleva a la idea de que el proceso de envejecimiento es un proceso moldeable y plástico y que es en función del medio ambiente en el que vive el individuo y en función de sus estilos de vida que el envejecimiento puede desarrollarse como un proceso fisiológico y con "éxito" o como un proceso asociado a enfermedades.

MUERTE

El envejecimiento *per se*, con su lento y progresivo deterioro de funciones, muy pocas veces lleva a la muerte. Sin embargo, muy pocas personas llegan a la edad de 115-120 años, que es la edad que se estima como la máxima expectativa de vida de la especie humana. Las más de las veces, la muerte acontece como consecuencia de procesos patológicos (a veces banales) que encuentran un sustrato fisiológico deteriorado. De hecho, y para muchos autores, este sustrato fisiológico alterado por la edad podría interpretarse ya de por sí como un precursor de estos procesos patológicos.

BIBLIOGRAFÍA

Dani S U, Hori A, Walter G F. *Principles of Neural aging*. Amsterdam, Elsevier 1997.

ESTUDIO SOCIOLÓGICO. *Libro blanco sobre la tercera edad*. Madrid, Sociedad Española de Geriatría 1986.

Finch CE, Hayflick L. *Handbook of the biology of aging*. N. Y., Van Nostrand Reinhold Comp. 1977.

Hayflick L, Bacia D, Miquel J. *Aspectos actuales del envejecimiento normal y patológico*. Madrid, ELA 1990.

Hayflick L. Current Theories of biological aging. *Fed Proc* 1975; 34:9-13.

Hayflick L. The future of Aging. *Nature* 2000; 408:267-269.

Hof PR, Mobbs CV. *Functional Neurobiology of aging*. San Diego, Academic Press 2001.

Knook D L. Aging of cells: Accident or programme? *Endeavour New Series* 1981; 6:162-167.

Miquel J. Envejecimiento: ciencia y ficción. *Mundo Científico* 1981; 11:794-803.

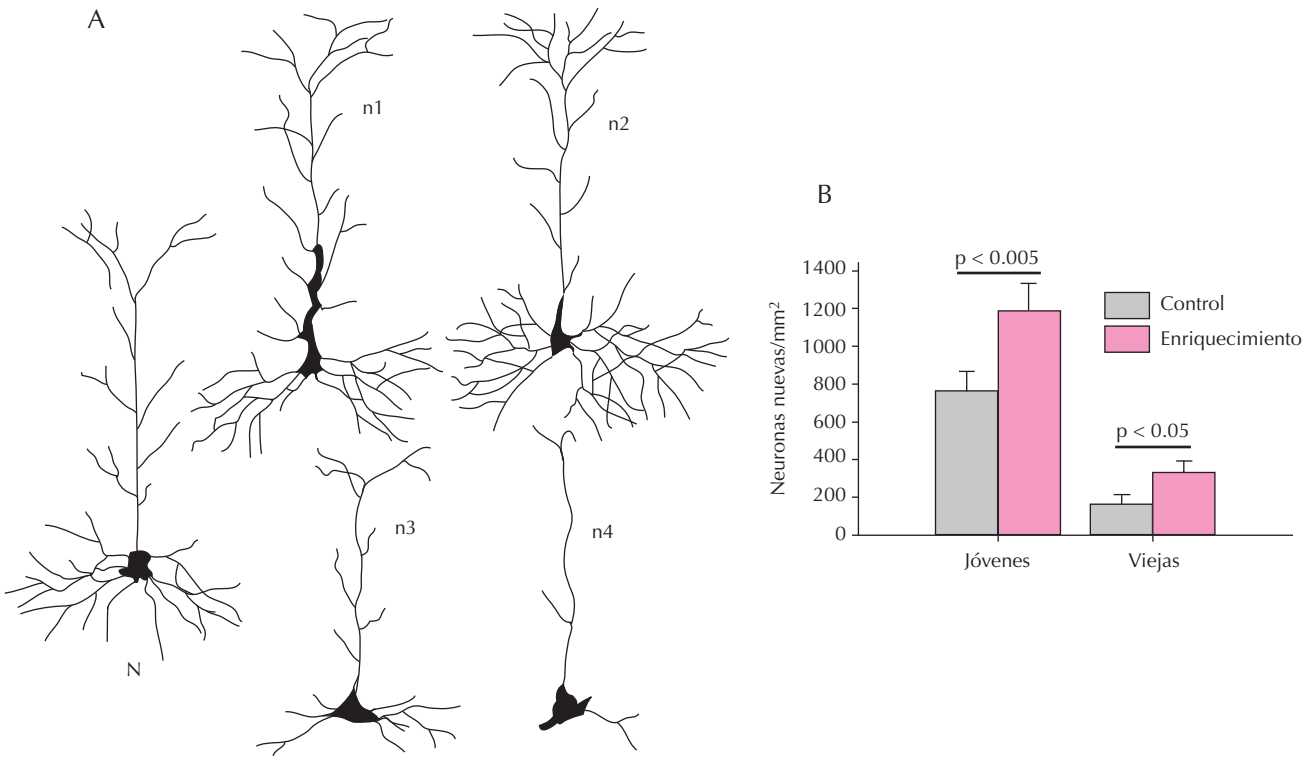


Figura 90.3. *A*. Durante el proceso de envejecimiento, las neuronas pueden mostrar un aumento progresivo de su árbol dendrítico (enriquecimiento ambiental) (N, n1, n2) o una regresión de dicho árbol dendrítico (N, n3, n4). *B*. El enriquecimiento ambiental produce un aumento significativo de la vida de las neuronas nuevas del hipocampo, tanto en animales jóvenes como en animales viejos.

Mora F. *El sueño de la inmortalidad*. Madrid, Alianza Ensayo. Alianza Editorial 2003.

Mora F, Porras A. Procesos involutivos del sistema nervioso En: Delgado-García JM, Ferrús A, Mora F, Rubía F (eds.). *Fundamentos de Neurociencia*. Madrid, Síntesis 1998.

Mora F, Sanguinetti AM. *Diccionario de Neurociencia*. Madrid, Alianza Diccionarios, Alianza Editorial, 2004.

Nieto-Sampedro M, Mora F. Active microglia, sick astroglia and Alzheimer type dementias. *Neurorepor* 1994; 5:375-380.

Porsolt RD. The silent epidemic: the search for treatment of age-related memory impairment. *TIPS* 1989; 10:3-6.

Roth GS, Mattison JA, Ottinger MA, Chachick ME, Lane MA, Ingram DK. Aging in Rhesus Monkeys: Relevance to Human health interventions. *Science* 2004; 305:1423-1426.

Rowe JW, Kahn RL. Human Aging: Usual and Successful *Science* 1987; 237:143-149.

Segovia G, Porras A, Del Arco A, Mora F. Glutamatergic neurotransmission in aging: a critical perspective. *Mech Aging Develop* 122.

Strehler BL. *Time, Cells and Aging*. N. Y., Academic Press 1977.

Swaab DF, Fliers E, Mirmiran M, Van Gool WA, Van Haaren F. Aging of the Brain and Alzheimer's disease. *Progress in Brain Research* 1986; 70.

ÍNDICE ANALÍTICO

A

Absorción, 732
  de hidratos de carbono, 744
  intestinal de calcio, 968
  paracelular, 968
  transcelular, 968
Acción(es), 193
  antienvejecimiento, 889
  antiinsulina, 861
  antineoplásica, 889
  antioxidante, 889
  cronobiótica, 888
  de la melatonina, 887-889
  de la oxitocina, 844-845
  de la vasopresina, 841-842
  de masas, ley de, 900
  inmunoestimulante, 889
  metabólica, 749
  resincronizante, 887
Acetilcolina, 31, 47, 48, 50, 54, 857
  cuántos, 55
  exógena, 49
  paquetes liberados, 56
Acetilcolinesterasa, 54
  prostigmina, 54
Ácido(s)
  fólico, 290-291, 743
  glucurónico, vía del, 754
  grasos libres, 858
  para-amino-hipúrico (PAH), 388
Acino; *véase* Unidad respiratoria
Aclaramiento
  concepto, 385-386
  esofágico, 691
Aclimatación, 1074
Acomodación fúndica, 699
Acople e-c, 24
Acrofases, 1121
Acrosoma, 1041
Actina, 21, 71
Activadores del vómito, 701
Activina, 1018, 1033
Activo, transporte, 735
Actomiosina, 27
Acumulación de lipofuscina, 1157
Adaptación
  del organismo, 1067-1161
    ejercicio físico, 1079-1096
    envejecimiento, 1148-1161
    estrés, 1098-1106
    hambre, 1107-1113
    respuesta sexual, 1135-1146
    ritmos biológicos, 1120-1133
    sed, 1113-1118
    temperatura corporal, 1067-1077
  síndrome general de, 1098
Addison, enfermedad de, 926
Adenohipófisis, 825
  hormonas, 827
Adenosina, 153
ADN, dominio de unión al, 818
Adrenarquia, 926
Aérea(s)
  centrales, vías, 600
  conductancia de las vías, 600
  inferior, vía, 587
  no cartilaginosas, vías, 588
  periféricas, vías, 600
  resistencia de las vías, 599
  superior, vía, 587
    receptores de la, 657
Agonistas extracelulares, 954
Agotamiento por calor, 1077
Agua
  saciedad al, 1117
  sensación orofaríngea del, 1116
Aidley, D., 52
Alanina, ciclo de la, 753
Alanina-transferasa, 755
Alcalina, fosfatasa, 986
Alcohol, efectos tóxicos del, 758
Aldosterona
  hemivida de la, 918
  plasmática, 919
Algas, polisacáridos de, 780
Alimentación, 761
  artificial, 763
Alimentaria(s)
  cadenas, 762
  pirámide, 762
  red, 762
Alimento(s), 764
  cualidades del, 781
  definición de, 782
  para la nutrición, valor de los, 785
Almidón, 736
Alodinia, 89
Alta presión, barorreceptores de, 843
Altitud
  cardiopatía de la gran, 668
  hipoxia de la, 664
Alveolar(es)
  ecuación de gas, 622
  ecuación de ventilación, 622
  hipoxia, 614
  vasos, 611
Alzheimer,
  demencia de, 1158
  enfermedad de, 198
Ambientes especiales, 663-672
  hipoxia hipobárica de la altitud, 664-668
  inmersión, 668-672
Ambioma, 1155
  concepto de, 1155
Amenorrea, 877
Amígdala, 1111
Amilina, 945
  gen de la, 976
Amilolíticas, enzimas, 708
Aminoácidos, 858
Amortiguadora, base, 646
Anaeróbico, 1086
  aláctico, sistema, 1086
  láctico, sistema, 1086
  sistema, 1086
Analgesia inducida por el estrés, 1104
Análisis luminométricos, 801
Anastomosis arteriovenosas, 1069
Anatómico
  espacio muerto, 622
  shunt, 623, 640
Andrógenos, 1025
Angularis, incisura, 695
Animales
  homeotermos, 1067
  poiquilotermos, 1067
Aniónica, brecha, 646
Anorexia nerviosa, 1113
Anospimia, 242
Anterógrado rápido, 42-43
Antidiurética, hormona, 840
Antiinsulina, acciones, 861
Antral, mucosa, 695
Antro, 695
Antropancreático, reflejo, 713
Antropométricos, marcadores, 1151
Aparato
  de Golgi, 40
  reproductor masculino, 1025-1038
    anatomía funcional, 1025-1028
    función endocrina del testículo, 1028-1031
    regulación testicular, 1031
Apetito, 767
Apneústico, centro, 658
Apolipoproteínas, síntesis de, 754
Apoptosis, 808, 1149, 1150
APUD, sistema, 734
Apudomas, 962
Árbol traqueobronquial, 588
Arcada dentaria, 687
Área
  dorsal, islotes del, 933
  postrema, 701
  ventral, islotes del, 933
Arena, hipótesis del reloj de, 1127
Argirófilas, células, 950
Aristóteles, 3
Arrastre por disolvente, 737
Arterias
  barorreceptores, 657
  elásticas, 591
  gasometría, 676
  musculares, 591
  pulmonares, 591
Arteriolas, 591
Articulares, propioceptores, 656
Artificial, alimentación, 763
Asa de Henle, 842
Aschoff, 1126
Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, 85
Aspartato-transferasa, 755
Astrocitos, 37, 38, 1157
Ataxia de Friedriech, 122
Atwater, factores de, 770
Auerbach, plexo de, 690, 695
Autocrino(a)(s), 796
  paracrina, regulación, 859
  señales, 804

Avance de fase, 1126
Axial, difusión, 629
Axón, 36
Azúcares, interconversión de, 754

B

Babinski, Joseph, 122
Bahuin, válvula de, 728, 729
Baja presión, barorreceptores de, 843
Balance
  de energía, 766
  de nitrógeno, 766
  negativo fisiológico, 766
  negativo patológico, 767
  neutro fisiológico, 766
  neutro patológico, 767
  positivo fisiológico, 766
  positivo patológico, 767
  respiratorio hidrostático, 669
  térmico, 1071
Bard, 176
Barorreceptores
  arteriales, 657
  de alta presión, 843
  de baja presión, 843
Barrera
  bicarbonato-moco, 698
  hematotesticular, 1028
Bartolino, conducto de, 684
Basal(es)
  forebrain, 150
  metabolismo, 771
  paredes, 716
Base
  amortiguadora, 646
  estándar, exceso de, 648
  exceso de, 647
Basson, Picolo, 71
Bazo, 312
Bernard, Claude, 5, 6, 1098
Bicarbonato, 741
  moco, barrera, 698
  secreción de, 698
Biglucano, 986
Biliar(es)
  canalículo, 716
  conductillos, 721
  interlobulillares, conductos, 722
  vesícula, 722
Bilirrubina, 294
Bilis canalicular, 718
Biológico, reloj, 883, 1126
Biotina, 743
Bipolares, 36
Bohr
  ecuación de, 622
  efecto, 638
Bolsa de Rathke, 859
Botones gustativos, 686
Boyle-Mariotte, ley de, 670
Bradicardia de inmersión, 669
Brazeau, Paul, 833
Brecha aniónica, 646
Brodmann, 185
Broncodilatadora, prueba, 678
Bronquial, circulación, 592
Brunner, células de, 733, 957
Buceo a saturación, técnica del, 669
Bulbares, centros, 657
Bulbocavernoso, reflejo del, 1142
Bulimia nerviosa, 1113
Burkitt, Dennis, 780
Burst forming unit-erythroid (BFU-E), 287
Butler, Robert, 1155

C

Cadenas
  alimentarias, 762
  tróficas, 762
Calcidiol, 973
Calciferoles, 973
Calcio, 741
  absorción intestinal de, 968
  enjaulado, 62
  proteínas ligadoras de, 966
  plasmático, 965
  sensibles al voltaje, canales de, 815
Calcitonina, 975
Calcitriol, 972, 973
Caliciformes, células, 734
Calmodulina, 966
Calor
  aclimatación al, 1074
  agotamiento por, 1077
  golpe de, 1077
  intercambio de
    por conducción, 1069, 1070
    por contracorriente, 1069
    por convección,1069, 1071
    por evaporación, 1071
    por radiación, 1070
  síncope por, 1077
Caloría, definición de, 770
Canal(es)
  de calcio sensibles al voltaje, 815
  de Hering, 721
  de Lambert, 590
  proteínas de, 813
  tipo L, 815
  tipo N, 815
  transporte por, 735
Canalicular, bilis, 718
Canalículo biliar, 716
Cannon, W. B., 9, 176
Capa
  de tejido conectivo, 590
  fasciculada, 914
  glomerulosa, 914
  muscular, 589
  reticular, 914
Capacidad
  de cierre, 632
  de transferencia del monóxido de carbono, 626
  pulmonar total (CPT), 595
  residual funcional (CRF), 596
Capacitación del espermatozoide, 1040
Capilar
  distensión, 612
  reclutamiento, 612
Capital de hueso, 991
Cápsula de Bowman, 376
Características de los marcadores de envejecimiento, 1152
Carbono
  capacidad de transferencia del monóxido de, 626
  deficiencias de absorción de hidratos de, 744
Cardial, mucosa, 695
Cardias, 695
Cardiogénico, mezclado, 629
Cardiopatía de la gran altitud, 668
Cartilaginosas, vías aéreas, 588
Casal, Gaspar, 776
Cascada del oxígeno, 620
Catabolismo
  de las proteínas, 755
  en el hígado, 758
Catalíticos, nutrimentos, 764
Catalizadores, 761
Catecolaminas, 856
  hemivida de las, 928
Catéter flotante de Swan-Ganz, 610
Caveolae, 16
Cavidad bucal, 683-687
  estructura de la, 683-684
  glándulas salivales, 684
  masticación, 686
  saliva, 684-686
Cecal, fermentación, 780
Cefálica, fase, 698
Celiaquía, 744
Célula(s), 10
  alfa, 933
  alveolares, 590
  argirófilas, 950
  beta, 933
  caliciformes, 734
  cromafines, 927
  de Brunner, 733, 957
  de función confusa, 734
  de Kupffer, 757
  de la glía, 37, 1157
    conductancia al K^+, 38
    despolarización, 38
    grupos de, 37
    participan en, 37
    proteína mielínica básica, 38
  de Leydig, 996, 999, 1028
  de Merkel, 80, 256
  de Müller, 203
  de Nonídez, 891
  de Paneth, 734, 735
  de Purkinje, 122, 129, 907
  de revestimiento, 969
  de Schwann, 36, 102
  de Sertoli, 996, 999, 1027
  de sostén, 996
  delta, 933
  en copa, 734
  endocrinas, 734
  enterocromafines, 950
  epiteliales, 590, 733
  germinales primordiales, 996
  granulares, 590
  intersticiales, 996
    de Leyding, 1025
  lactotropas, 872
  mesenquimales, 989
  multivesiculares, 734
  parafoliculares, 891, 975
  PP, 933
  tecales, 1010

tipo I, 590
tipo II, 590
Celular
deshidratación, 1113
hipoxia, 635
Centro(s)
apneústico, 658
bulbares, 657
de la deglución, 692
de la saciedad, 1110
del hambre, 1110
neumotáxico, 658
Cerebelo, 122-130
adiadococinesia, 123
arquicerebelo, 124
asinergia, 122
ataxia cerebelosa, 122
cerebrocerebelo, 125
esclerosis múltiple, 122
espinocerebelo, 125
mononucleosis, 122
modelo interno
inverso, 127
predictivo, 127
movimientos servoasistidos, 126
paleocerebelo, 124
scanning speech, 123
vestibulocerebelo, 125
Cerebro
aislado, 154
basal anterior, 150
modificaciones, por envejecimiento, 1156-1158
sistemas eferentes, 141
CFU-E (*colony forming unit-erythroid*), 287
Ciclinas, 946
Ciclo(s)
cardíaco, 486-491
diástole ventricular, 489-491
sístole ventricular, 487-489
de Cori, 753, 945, 1089
de Embden-Meyerhof, 285
de Krebs, 758
de la alanina, 753
geofísicos, 1120
ventilatorio, 600-601
vesicular, 67
Cierre
capacidad de, 632
volumen de, 632
Cinestesia, 84
Circadiano(s)
marcapasos, 1124
reloj, 1121
ritmos, 1120
Circanual, ritmo, 885
Circuito
cerrado de helio, 675
enterohepático, 716
Circulación
bronquial, 592, 615
capilar, 536-544
difusión, 538
edema, 541
filtración, 538
linfático, 542-544
pinocitosis, 539
cerebral, 580-582
componentes, 509-510
coronaria, 564-572
características, 565
cardiopatía isquémica, 570-571
colateral, 564
factores que regulan, 566-567
isquemia cardíaca, 569
resistencias vasculares coronarias, 567-569
vasos sanguíneos, 564
cutánea, 576
distensibiliad vascular, 513
esplácnica, 578-579
esplénica, 580
fetal, 582
hepática, 579-580
muscular, 574-576
presión hidrostática, 510
principios hemodinámicos, 510
pulmonar, 610-617
funciones secundarias de la, 610
circulación bronquial, 615
circulación capilar, 615-617
flujo sanguíneo, 611
resistencia vascular, 612
renal, 377-378
sistémica, 442
visión general, 514-518
Circulante, volumen, 621
Círculo de Vieth-Müller, 213
Citoesqueleto axonal, 43
elementos fibrilares, 43
Citoplasmático, dominio, 810
Citoquinas, 323-329
Cloro, 740
Coactivadores, 821
Cobalamina, 291-292
Cociente
de intercambio respiratorio, 622
de mezcla venosa, 623
Cognición
acción, 193
afasias, 193
aprendizaje, 195-197
áreas de asociación multimodal, 190
compleja, 190-191
componentes de la, 188-190
corteza frontal, 191-192
lenguaje, 193
memoria, 194
procesamiento de la información, 190
Colangiolos; *véase* Conductillos biliares
Colateral, ventilación, 590
Colecalciferol, 973
Colédoco, conducto, 722
Colesterol, 914
a pregnenolona, conversión del, 914
síntesis hepática de, 754
Colículo superior(CS), 211
Colon; *véase también* Intestino grueso
derecho, 746
izquierdo, 746
tenias del, 746
Colony forming unit-erythroid (CFU-E), 287
Comando central, 1095
Comestible, 783
Compartimento de reserva, 67
Complejo
de unión, 716, 734
mioeléctrico interdigestivo (CMI), 728
pre-Bötzinger, 657
principal de histocompatibilidad (CPH), 321
Componentes energéticos, 779
Comportamiento genérico, 1002
Composición
de la saliva, 685
del quimo intestinal, 736
Concepto(s) de temperatura
central, 1067
corporal, 1067
superficial, 1967
Condroitín sulfato, 986
Conducción
intercambio de calor por, 1069, 1070
zona de, 588
Conductancia,
de las vías aéreas, 600
ecuación, 53
sináptica, 54
Conductillos biliares, 721
Conducto(s)
biliares interlobulillares, 722
colédoco, 722
de Bartolino, 684
de Havers, 982
de Müller, 997
de Rivinus; *véase* Conducto de Bartolino
de Stenon, 684
de Volkmann, 982
de Wharton, 684
de Wolff, 996
deferentes, 1025
hepático común, 722
hepáticos, 722
segmentarios, 722
septales, 722
Conexiones hipotálamo-hipófisis, 826
Congénito, hipotiroidismo, 906
Conniventes o de Kerckring, válvulas, 733
Conos de penetración, 990
Contracción muscular, 21
acople e-c, 24
fenomenología, 26
filamentos deslizantes, 21
isométrica, 26
isotónica, 26
músculo liso, 31
puentes cruzados, 22
mecanismo electromagnético, 22
transición de fase, 22-23
relajación muscular, 26
segmentaria, 728
Contracorriente, intercambio de calor por, 1069
Control, 10
fotoperiódico de la secreción de melatonina, 884
neuroendocrino, sistema de, 795
Controladores
corticales, 658
del tronco del encéfalo, 657
Convección, intercambio de calor por, 1069, 1071
Convectivo
mecanismo, 628
mezclado, 628
Conversión del colesterol a pregnenolona, 914
Copa, células en, 734
Cor pulmonale, 678
Corazón, 439
anatomía macroscópica, 439-442

Corazón (*cont.*)
automatismo cardíaco, 454-455
célula cardíaca, 443-446
excitabilidad, 450-454
exitación-contracción cardíaca, 446-448
gap junctions, 443
impulso cardíaco, 456
posición eléctrica, 472-473
refractariedad, 455-456
relajación cardíaca, 448
válvulas cardíacas, 440
Cori, ciclo de, 753, 945, 1089
Cornetes, 587
Corpúsculos
de Paccini, 82
de Ruffini, 80
Correpresores, 821
Corrientes sinápticas, 50
Córtex ovárico, 1008
Corteza
cerebral, 96
áreas de la, 185-188
orbitofrontal, 1111
Corticales, controladores, 658
Corticoestimulante, hormona, 828
Cortisol, hemivida, 918
Cowper
glándulas bulbouretrales de, 1027
glándulas de, 1025
Crecimiento
epidérmico, factor de, 685
hormona de, 757, 828, 848
vascular endotelial, factor de, 607
Cretinismo endémico, 906
Criptas de Rokitansky-Aschoff, 722
Crohn, enfermedad de, 744
Cromafines, células, 927
Cromograninas, 927
Cromosómica, diferenciación, 996
Cronergia, 1131
Cronobiótica
de la melatonina, acción, 888
señal, 887
Cronoeficacia, 1131
Cronoestesia, 1130, 1131
Cronofarmacocinética de un fármaco, 1130, 1131
Cronoterapia, 1128
Cronotoxicidad, 1131
Cualidades del alimento, 781
Cuerdas vocales
falsas, 588
verdaderas, 588
Cuerpo(s), 1010
geniculado lateral, 207
de Herring, 841
ultimobranquial, 891
Cultura, 782
Curare, 48, 49, 52, 54
Curva de supervivencia, 1150
Cushing, síndrome de, 919, 925

D

Dalton, ley de, 619
Dant, Henrik, 776
Davson, H., 6
De Graaf, folículo de, 1004
Decidua, 873, 1041
basal, 1042
basalis; *véase* Decidua basal
capsular, 1042
capsularis; *véase* Decidua capsular
parietal, 1042
parietalis; *véase* Decidua parietal
Decidual, reacción, 1041
Decorina, 986
Deficiencias de absorción de hidratos de carbono, 744
Definición
de alimentos, 782
de caloría, 770
de hormona, 795
de la senescencia, 1148
de pubertad, 1004
Degeneración
granulovacuolar, 1158
neurofibrilar, 1158
Deglución, centro de la, 692
Deglutoria, inhibición, 691
Del Castillo, 52, 54, 60
Demencia(s), 197, 1155
de Alzheimer, 198, 1158
de Huntington, 197
de Parkinson, 197
Dendritas, 36
tipos de ARN, 41
Dentaria, arcada, 687
Dermatoma, 94
Derrame pleural, 607
Desarrollo mamario, 1058-1059
etapas de, 874-876
eyección láctea, 1060
glándula mamaria adulta, 1060
lactogénesis, 1060
lactopoyesis, 1060
secreción láctea, 1060
Descarboxilación, 903
Descompresión, enfermedad por, 670
Deshidratación celular, 1113
Desincronización
externa, 1126
interna, 1125
Desnutrición, 762
Desyodasa, yodotirosina, 898
Deterioro amnésico asociado con la edad, 1156
Diabetes
insípida, 842
mellitus, 939
metahipofisaria, 861
sacarina, 939
síntomas de la, 939
Diafragma, 594
oris, 684
Diarias recomendadas, ingestiones, 768
Dientes, 687
Dieta, 787
correcta, 787
familiar, 769
Dietéticas, fibras, 780
estructurales, 780
no estructurales, 780
propiedades de las, 780-781
Dietoterapia, 763
Diferenciación
cromosómica, 996
gonadal, 996
somática, 996
Difusión
axial, 629
facilitada, 735
molecular, 628
pulmonar, 625
shunt por, 640
simple, 735
Dilución de gases, técnicas de, 675
Dímeros, receptores, 819
Disacaridasas, transporte ligado a, 737
Disfunciones sexuales, 1145
Disnea, 659
de inmersión, 669
Disolvente, arrastre por, 737
Disoxia; *véase* Hipoxia celular
Dispersión radial de Taylor, 629
Disse, espacio de, 716
Distensibilidad
del sistema respiratorio, 598
pulmonar, 596, 597
Distensión capilar, 612
División
meiótica, 1041
mitótica, 1041
Diyodotirosina, 894
DNIC, *Diffuse Noxious Inihibitory Controls*, 101
Dolor
agudo, 88
anormal, 102
central, 103
crónico, 88
definición, 85
descargas espontáneas, 102
finalidad del, 86
inhibición supraespinal, 101
neuropático, 89
nociceptivo, 89
somático, 89
umbral del, 87
visceral, 88
y temperatura, receptores del, 657
Dominio(s)
citoplasmático, 810
D, 818
extracelular, 804
funcionales autónomos, 817
intracelular, 804
transmembrana, 804
de unión
a ADN, 818
al ligando, 818
Dopamina, 138, 833
Dorsal, grupo respiratorio, 657
Dubin-Johnson, enfermedad de, 721
Duodeno, 732

E

Ebers, papiro de, 776
Eccles, 47, 51
de Nernst, 52
Ecuación
de Bohr, 622
de Fick, 624
de gas alveolar, 622
de Gompertz, 1150
de Henderson-Hasselbalch, 645
de Poiseuille, 275
de ventilación alveolar, 622
Edad, deterioro amnésico asociado con la, 1156

Edema pulmonar
de permeabilidad, 616
hidrostático, 616
transitorio, 1085
Edgerton, Reggie, 14
Efecto(s)
Bohr, 638
de las hormonas tiroideas, 905
fisiológicos de la insulina, 937-939
Haldane, 638, 1085
incretina, 959
insulinotrópico, 959
paracrino, 711
Root, 638
tóxicos del alcohol, 758
Wolff-Chaikoff, 900
Eficiencia de conversión proteínica (ECP), 773
EGF, *epidermal growth factor*, 685
Eijkman, Christian, 776
Eje
enteroinsular, 959, 949
hipotálamo-hipófiso-ovárico, 1008-1023
anatomía funcional, 1008-1010
ciclo menstrual, 1021-1023
hormonas sexuales en el ovario, 1010-1015
regulación de la función ovárica, 1015-1020
hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, 914-932
hipotálamo-hipófiso-testicular, 1024-1037
anatomía funcional, 1025
espermatogénesis, 1026
hormonas testiculares, 1028-1031
hipotálamo-hipófiso-tiroideo, 892
neuroendocrino, 834
Ejemplos de periodicidad ambiental, 1120
Ejercicio físico, 1079-1096
ajuste cardiovascular, 1080-1082
ajuste metabólico, 1085-1091
ajuste respiratorio, 1082-1085
efectos, 1079-1080
homeostasis, 1091-1096
Elasticidad pulmonar, 595
presión de retracción, 603
Electrocardiograma (ECG), 464, 465
activación celular, acontecimientos eléctricos, 465-467
ecuación de Nernst, 465
electrocardiografía vectorial, 467-476
ley de Einthoven, 470
Electrorreceptores, 74
Embarazo ectópico, 1042
Encéfalo
tronco del, 95
controladores del, 657
End plate potential, EPP, 48
Endémico, cretinismo, 906
Endocitosis, 69
Endocrinas, células, 734
Endocrinología a la inversa, 817
Endostio, 982
Endoteliales, 34
Endotelio vascular,
endotelina, 523-524
funciones, 525-526
óxido nítrico, 522-523
prostaciclina, 521-522
sistema venoso,
inervación venosa, 529-530
presión venosa, 531-532
pulso venoso, 530
retorno venoso, 532-534
Energético(s)
componentes, 779
nutrimentos, 764
rendimiento, 601
Energía
balance de, 766
metabolizable, 770
Enfermedad
afectiva estacional, 1129
de Addison, 926
de Crohn, 744
de Dubin-Johnson, 721
de Hartnup, 738, 744
de Hirschsprung, 961
de Graves, 1043
de Montage, 668
de Parkinson, 130, 197, 1159
por descompresión, 670
Enfisema pulmonar, 678
Engels, F., 6
Enriquecimiento ambiental, 1160
Ensueño, 157-159
Enterocromafines, células, 950
Enterogastrona, 957
Enterohepático, circuito, 718
Entrenamiento, 1079
Envejecimiento, 345-346, 1148-1161
biológico
biomarcadores, 1151
características, 1148-1149
curva de supervivencia, 1150
definición, 1148
enfermedad del, 1152-1153
existencia de la población, 1151
muerte celular, 1149-1150
sexo y longevidad, 1152
características de los marcadores de, 1152
cerebral, 1155-1161
definición, 1155
estudios sobre el, 1155
teorías sobre el, 1155
diferencial, 1148
fisiológico, 1152
marcadores de, 1151
modificaciones cerebrales por, 1156-1158
patológico, 1152
Enzima(s)
alostérica, 955
amilolíticas, 708
del ribete en cepillo, 683
enolasa, 953
lipolíticas, 708
nucleolíticas, 709
proteolíticas, 708
Epidermal growth factor (EGF), 685
Epidérmico, factor de crecimiento, 685
Epidídimo, 1025
Epiglotis, 587
Epiteliales, células, 590, 733
EPSP, *excitatory postsynaptic potential*, 56
Equifinalidad, 8
Equilibrio
ácido-base, 643-651
alteraciones del, 650-651
sistemas amortiguadores, 644-646
sistemas multicompartimentales, 646-648
sistemas reguladores, 648-650
valores normales, 650-651
estable, estado de, 622
postural, 114
Ergocalciferol, 973
Eritrocito (s), 272
ácido fólico, 290-291
bilirrubina, 294
cobalamina, 291-292
definición, 282
destrucción, 292
eritropoyesis, 287-288
metabolismo, 285-287
producción de, 288-290
Escape de sodio, 921
Esclerosis múltiple, 122
Esfínter
de Oddi, 722
esofágico
inferior (EEI), 689
superior (EES), 689
Esofágico, aclaramiento, 691
Esófago, 689-693
deglución, 690-691
eructo o reflujo, 693
fisiología, 690
regulación de la movilidad, 691-693
vómito, 693
Espacio
de Disse, 716
muerto
anatómico, 622
fenómeno de, 628
fisiológico, 622
Espectrofotometría, 801
Espermatogénesis, 1026
Espermatozoide(s), 1025
capacitación del, 1040
Espiración, 594
forzada, maniobra de, 602
Espirometría, 674
Esprue, 961
Estacionales, mamíferos, 887
Estado de equilibrio estable, 622
Esteroideas, hormonas, 757, 795, 797
Esteroidogénesis, 916
fetal, 1046
lútea, 1046
placentaria, 1046
Estímulo(s), 73
de la sed, 1114
emocionales, 1098
estresantes, 1098
Estiramiento, receptores de, 656
Estómago, 694-702
anatomía funcional, 695-696
comportamiento motor, 699-701
funciones del, 695
jugo gástrico, 696-698
mucosa gástrica, 698-699
vómito, 701-702
Estomas, 606
Estrés, 1098-1106, 1129
analgesia inducida por el, 1104
ansiedad y depresión, 1105-1106
crónico, 1099
definición, 1098
eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, 1099-1100
eje reproductor, 1104
función renal, 1100-1102
ingesta y tracto gastrointestinal, 1102

Estrés, (*cont.*)
inmunidad, 1103-1104
metabolismo, 1102
nocicepción, 1104-1105
otras respuestas endocrinas, 1100
quirúrgico, 1099
sistema cardiovascular, 1100-1102
sistema simpático adrenomedular, 1099
vías aferentes, 1098-1099
Estrógenos, 1011
Estructura
de la cavidad bucal, 683-684
de la somatostatina, 855
Estructurales
fibras dietéticas, 780
nutrimentos, 764
Eunutrición, 762
Evaporación, intercambio de calor por, 1071
Exceso de base, 647
estándar, 648
Excitación, fase de, 1135
Excitatory postsynaptic potential (EPSP), 56
Exocitosis, 65-69
compartimento
de reserva, 67
listo para liberar, 68
proximal, 68
complejo fundamental de las proteínas SNARE, 68
Exteroceptores, 74, 242
Extraalveolares, 611
Extracelular, dominio, 804
Extrínsecos, sistemas, 825

F

Facilitada, difusión, 735
Factor(es)
coactivadores, 820
de Atwater, 770
de crecimiento
epidérmico, 685
vascular endotelial (VEGF), 607
de sulfatación, 862
Fagocitosis, 304
Falopio, trompas de, 1002
Familiar, dieta, 769
Faringe, 587
Fármaco, cronofarmacocinética de un, 1130, 1131
Fase(s)
I y fase II, reacciones de, 756
avance de, 1126
cefálica, 698
de la secreción pancreática, 713
de excitación, 1135
de la respiración única (*single-breath*), 631
de resolución, 1136
gástrica, 698
de la secreción pancreática, 713
gel, 589
interdigestiva de la secreción pancreática, 712
intestinal, 698
de la secreción pancreática, 714
mapa de, 1121
retardada del sueño, síndrome de, 1128
retraso de, 1126
sol, 589
Fatt, 54
Fecundación, 1040-1056
fisiología del parto, 1052-1056
implantación, 1041-1042
interacciones materno-embrionarias, 1042-1044
mujer embarazada, 1049-1052
placenta, 1044
proceso de, 1040
Feldberg, 47
Feminización testicular, síndrome de, 822
Fenómeno
de espacio muerto, 628
de mezcla venosa, 628
Fermentación cecal, 780
Fernet, J., 3
Feromonal, 796
Fibras
C, 656
dietéticas (FD), 780
estructurales, 780
no estructurales, 780
propiedades de las, 780-781
Fibrosis pulmonar, 678
Fick, ecuación de, 624
Fiebre, 1075
Filamento(s)
conectores, 19
delgado, 21
deslizantes, 21
grueso, 18
Filogenia, 344
Fisiología
concepto actual, 3
flujo en la, 3
objeto de estudio de la, 3, 7
Fisiológico(s)
balance negativo, 766
balance neutro, 766
balance positivo, 766
espacio muerto, 622
de la insulina, efectos, 937-939
gases, 619
proceso, 4
shunt, 623
Flickering, 65
Flora intestinal, acción metabólica de la, 749
Flujo
pulmonar, gradiente de presión para el, 610
sanguíneo
regulación a largo plazo, 552-553
tisular, 546-552
Fluorimetría, 801
Folículo
de De Graaf, 1005
primordial, 1009
Foliculoestimulante, hormona, 827
Folistatina, 1018
Fórnix; *véase* Fundus
Fosa nasal anterior, 587
Fosfatasa(s), 811
alcalina, 986
Fotorreceptores, 74
Frank-Starling, mecanismo de, 1080
Free running, 1126, 1127
Frío, aclimatación al, 1074
Fröhlich, síndrome de, 1110
Fuerzas
de Van der Waals
tisulares, 595
Función(es), 36
confusa, células de, 734
de los islotes de Langerhans, 933
del estómago, 695
digestivas de la saliva, 686
metabólicas del hígado, 751
no digestivas de la saliva, 685
pulmonar, 674-679
anomalías pulmonares específicas, 677-679
ventilación mecánica, 677
secundarias de la circulación pulmonar, 610
Funducorporal, mucosa, 695
Fundus, 695
Funk, Kasimir, 776
Furshpan, 59

G

GABA, 65
Galactogénesis, 875
Galeno, 891
Ganglios
de la base,
área límbico estriatal, 134
disfunción de los, 132-133
dopamina, 138
hemibalismo, 136-137
linfáticos, 312
raquídeos, 94
Gans, 14
Gap junction, 60
Gartner, 17
Gases
fisiológicos, 619
técnicas de dilución de, 675
Gasometría arterial, 676
Gasto
basal; *véase* Metabolismo basal
en reposo, 771
Gástrica, fase, 698
Gastrina, 710
polipéptido liberador de, 709
Gemación, 67
Gen
de la amilina, 976
hGH-N, 850
SRY, 999-101
Generador hipotalámico de pulsos, 1035
Generalizada, hipoxia, 614
Género, identidad de, 1002
Genes del reloj, 1123
Geofísicos, ciclos, 1120
GHRH, 848
Ghrelina, 837
Giese, A. C., 6
Glándula(s)
bulbouretrales de Cowper, 1027
de Cowper, 1025
mamaria, etapas de desarrollo de la, 874-876
parótida, 684
pineal, 881-889
anatomía funcional, 881-883
funciones, 886-889
regulación neural, 884-886
pituitaria; *véase* Hipófisis
salivales
mayores, 684
menores, 684

sublingual, 684
submaxilar, 684
suprarrenales, 914-931
andrógenos, 926
esteroides suprarrenales, 914-918
glucocorticoides, 921-926
médula, 926-931
mineralcorticoides, 918-921
tiroides, 891-911
biosíntesis de las hormonas tiroideas, 893-898
filogenia, ontogenia y embriología, 891
metabolismo de las hormonas tiroideas, 902-911
metabolismo del yodo, 892-893
morfología, 891-892
regulación, 898-902
Gliadina, 744
Glotis, 588
Glucagón, 711, 756, 939
extrapancreático, 950
Glucemia, mantenimiento de la, 1089
Glucocáliz, 734
Glucocorticoides, 858
receptores para, 922
Glucoproteínas con secuencia RGD, 986
Glucosa, 858
Glucostática, hipótesis, 1108
Glucurónico, vía del ácido, 754
Glutatión, 287
Goldberger, Joseph, 776
Golgi, órganos tendinosos de, 656
Golpe de calor, 1077
Gompertz, ecuación de, 1150
Gonadal, diferenciación, 996
Gordon, A.M., 25
Gradiente de presión para el flujo pulmonar, 610
Granulares, células, 590
Granulocitos,
basófilos, 307
eosinófilos, 306-307
funciones, 304-35
Grasos libres, ácidos, 858
Graves, enfermedad de, 1043
Grijns, Gerrit, 776
Grupo respiratorio
dorsal, 657
pontino, 658
ventral, 657
Guanilina, 739
Guasp, Torrent, 441
Guillemin, Roger, 830, 832
Gustativos, botones, 686
Gusto, 242
Gyorgy, Albert Szent, 776

H

Habilidades dimórficas, 1002
Haldane, B.S., 5, 6
Haldane, efecto, 638, 1085
Hambre, 767, 1107-1113
centro del, 1110
ingestión de alimentos, 1108-1109
mecanismos cerebrales, 1110-111
señales no homeostáticas, 1109-1110
peso corporal, 1108
gasto energético, 1111-1112
trastornos por ingestión de alimentos, 1112-113
Hanson, 21
Hartnup, enfermedad de, 738, 744
Havers,
Compton, 982
conductos de, 982
Hayflick, límite de, 1148
Helio, circuito cerrado de, 675
Hematocrito, 272
Hematopoyesis,
célula madre (CMH), 296
compartimientos, 296-299
estroma, 296
factores inhibidores, 302
regulación, 299-302
Hematotesticular, barrera, 1028
Hemivida
de la aldosterona, 918
de las catecolaminas, 928
del cortisol, 918
Hemoglobina, 272, 636
biosíntesis, 292
catabolismo, 293
función, 284
glucosilada, 284
Hemostasia,
coágulo, 348
concepto, 348
fibrinólisis, 356-359
primaria, 348-352
proteínas, 353
principales, 350
regulación fisiológica, 359-360
secundaria, 352-356
Henderson-Hasselbalch, ecuación de, 645
Henle, asa de, 842
Henry, ley de, 625
Hepáticos, conductos, 722
común, 722
Hering, canales de, 721
Hering-Breuer, reflejo de, 656
Herring, cuerpos de, 841
Heterodímeros, receptores, 819
Heterogeneidades interregionales, 630, 631
Hialurano, 986
Hiatt, 17
Hidratos de carbono, deficiencias de absorción de, 744
Hidrocarbonado, metabolismo, 922
Hidrostático, balance respiratorio, 669
Hierro, 741
Hígado, 716-726
alcohol, 758-759
bilis, 718-726
canalicular, 718-720
composición química, 723
funciones, 724
motilidad, 725-726
otros componentes, 720-721
vías biliares, 721-723
catabolismo en el, 758
estructura funcional, 716
función desintoxicante, 756
metabolismo de las hormonas, 756-757
funciones metabólicas del, 751
homeostasis calórica, 751-754
otras vías metabólicas, 754-756
respuesta inmunitaria, 757-758
Hiperalgesia, 87, 89
Hiperpresión intratorácica, síndrome de, 670
Hiperrespuesta bronquial, 677
Hipertensión, 147
Hipertermia, 1075
maligna, 1077
Hipertérmico asociado a la serotonina, síndrome, 1077
Hipertonía, 370
Hipocampo, formación, 180-182
Hipofisiotrópicas, hormonas, 829
Hipófisis, 825
Hipoglucemia insulínica, 858
Hipospimia, 242
Hipotalámico de pulsos, generador, 1035
Hipotálamo, 172, 825, 1008, 1099
lateral, 1110
neuropéptidos, 857
ventromedial, 1110
Hipotálamo-hipófisis, conexiones, 826
Hipótesis
de los dos pasos, 1013
del reloj de arena, 1127
glucostática, 1108
lipostática, 1108
melatoninérgica, 1129
Hipotiroideos, 894
Hipotiroidismo congénito, 906
Hipotonía, 370
Hipoxia, 664
alveolar, 614
celular, 635
de la altitud, 664
generalizada, 614
regional, 614
vasoconstricción, 614
pulmonar, 591
Hirschsprung, enfermedad de, 961
Holmes, Gordon, 122
Homeocinesis, 9
Homeostasis, 9, 877, 1091-1096, 1120
calórica, 751-754
Homeotermos, animales, 1067
Homodímeros, receptores, 819
Hongo Neurospora crassa, 1123
Hormona(s), 756, 795-802
adenohipofisarias, 827
antidiurética, 840
biorritmos, 799
calciotrópicas, 969
corticoestimulante, 828
de crecimiento, 153, 757, 828, 849-860
acciones biológicas, 860-867
estructura, síntesis y secreción, 849-860
de la oscuridad, 1121
definición de, 795
esteroideas, 757, 795, 797
foliculoestimulante, 827
función, 799
gastrointestinales; *véase* Péptidos reguladores
hipofisiotrópicas, 829
luteinizante, 827
liberadora (LHRH), 251
medidas hormonales, 801
metabolismo hormonal, 797
neurohipofisarias, 829
pancreáticas, 933-946

Hormona(s) (*cont.*)
regulación de la secreción hormonal, 797-799
síntesis y secreción, 795-797
sexuales, 1010-1015
suprarrenales, 795
tiroideas, 756, 893-898, 902-911
efectos de las, 905
tirotropa, 827
tirotropina; *véase* Hormona tirotropa
transporte, 797
Houssay, B. A., 3
Howship, laguna de, 990
Hueso, 982-944
capital de, 991
células óseas, 982-985
colágeno óseo, 985-987
compacto, 982
fluido óseo, 987-988
matriz orgánica del, 985
mineral óseo, 987
mineralización de la matriz osteoide, 988-989
osificación y desarrollo óseo, 989-990
remodelado óseo, 990-994
trabecular, 982
Huntington, enfermedad de, 131, 197
Husos musculares, 656
Huxley, A. F., 21, 25
Huxley, H. E., 21

I

Identidad de género, 1002
Igual presión, teoría del punto de, 603
Íleon, 732
Impresiones sensoriales, 73
Incisura angularis, 695
Incretina, efecto, 959
Información somatovisceral,
procesamiento de la, 97-102
sistema
específico, 97
inespecífico, 97
vías de transmision de la, 93-97
Ingestión
de agua, 1113
de alimentos, 1108-1109
diaria recomendada (IDR), 768
intermitente, 767
Inhibición
deglutoria, 691
presináptica, 57, 58
Inhibina, 1017, 1033
Inhibitory postsynaptic potentials (IPSP), 58
Inmersión, 668
bradicardia de, 669
disnea de, 669
Inmunidad innata, 332-335
Inmunoglobulinas, 322, 735
Inorgánicos
nutrimentos, 765
Inotropismo,
negativo, 483
positivo, 481
Insípida, diabetes, 842
Inspiración, 594
Insuflación, reflejo de Hering-Breuer de, 656
Insulina, 153, 711, 756, 934
efectos fisiológicos de la, 937-939
mecanismo de acción de la, 936
resistencia a la, 939
Insulínica, hipoglucemia, 858
Insulinotrópico, efecto, 959
Integración y adaptación del organismo; *véase* Adaptación del organismo
Intercambio
de calor
por conducción, 1069, 1070
por contracorriente, 1069
por convección, 1069, 1071
por evaporación, 1071
por radiación, 1070
respiratorio, cociente de, 622
Interconversión de azúcares, 754
Interdigestivo, complejo mioeléctrico, 728
Interlobulillares, conductos biliares, 722
Intermitente, ingestión, 767
Interneuronas, 107
Intestinal(es)
absorción, de calcio, 968
composición del quimo, 736
fase, 698
moco, 735
tejido linfoide, 734
vasoactivo, péptido, 735
vellosidades, 733
Intestino delgado, 728-730
absorción
de agua, 739-742
de hidratos de carbono, 736-737
de lípidos, 738-739
de proteínas, 737-738
vitaminas, 742-744
y secreción de electrólitos y minerales, 739
actividad eléctrica, 728-729
anatomía, 732
histología, 732-734
motilidad, 728-729
postingesta, 729
procesos digestivos, 735
secreción intestinal, 735
transporte intestinal, 734-735
vaciamiento, 729
Intestino grueso, 746-749
absorción, 746
anatomía fisiológica, 746
defecación, 748-749
flora bacteriana, 749
motilidad, 747-748
secreción, 746
Intracelular, dominio, 804
Intratorácica, síndrome de hiperpresión, 670
Intrínsecos, sistemas, 825
Ión(es)
calcio, 777
cinc, 778
cloro, 778
cobre, 778
cromo, 778
flúor, 778
fósforo, 777
hierro, 778
inorgánicos, 777-778
magnesio, 778
manganeso, 778
molibdeno, 778
potasio, 778
selenio, 778
sodio, 777
yodo, 778
IPSP, *inhibitory postsynaptic potentials*, 58
Iris, 216
Irritación, receptores de, 656
Islotes
del área dorsal, 933
del área ventral, 933
de Langerhans, 704, 933
función de los, 933
Isohídrico, principio, 646
Isotonía, 370

J

Jet lag, 1128
síndrome de, 885
Julian, Fj., 25

K

Kanz, 49, 52, 53, 54, 55, 60
Kawato, Mitsuo, 128
Kerckring, válvulas conniventes o de, 733
King, Glen C., 776
Kinnier Wilson, Samuel, 130
Klüver-Bucy, síndrome de, 1143
Köhn, poros de, 590
Koshland, Jr. E.E., 6
Krause, 75
Krebs, ciclo de, 758
Krogh, August, 640
Kupffer, células de, 757

L

Lactogénesis, 875
Lactógeno placentario humano, 1046
Lactosa, 736
Lactotropas, células, 872
Laguna de Howship, 990
Lambert, canales de, 590
Laminar, régimen, 599
Lange, James, 176
Langerhans, islotes de, 704, 933
función de los, 933
Lapique, 47
Laplace, ley de, 596
Laringe, 587
Laringofaringe, 587
Laterobasal, membrana, 734
Lavado de nitrógeno en circuito abierto, 675
Lavoisier, Antoine, 769
LDCV, *large dense core*, 66
Lehninger, A.L., 6
Lenguaje, 189
Leptina, 858, 1108
Lesión, 116
Leu-encefalina, 931
Ley
de acción de masas, 900
de Boyle-Mariotte, 670
de Dalton, 619
de Einthoven, 470
de Frank-Starling, 478

de Henry, 625
de Laplace, 596
de Ohm, 54, 511
de Poiseuille, 599, 600
de Starling, 615
Leydig
células de, 996, 999, 1025, 1028
Liberador de gastrina, polipéptido, 709
Libre curso, organismo en, 1120
Ligadoras de calcio, 966
Ligando, 804
dominio de unión al, 818
Límite de Hayflick, 1148
Lind, James, 776
Linfocitos
B, 316, 340-342
killer, 961
T, 314
activación, 338
Linfoide intestinal, tejido, 734
Lipasa pancreática, 708
Lipofuscina, acumulación de, 1157
Lipolíticas, enzimas, 708
Lipostática, hipótesis, 1108
Llinas, 61
Lobulillo, 590
Locus caeruleus, 1157
Loeb, J.J., 5, 6
Loewi, 47
Lorente de No, 47
Luminométricos, análisis, 801
Luteinización, proceso de, 1010
Luteinizante, hormona, 827
Lúteo, 1010

M

Macallum, A.B., 9
MacLean, 167, 170
Macroglia, 37, 39
Macropinocitosis, proceso de, 897
Macroprolactina, 872
Maduración sexual, control de la, 252
MAG, *myelin-associated glycoprotein*, 37
Magleby, 50
Magnesio, 741
Maillard, reacción de, 774
Mal
agudo de montaña, 668
de la rosa, 776
Maligna, hipertermia, 1077
Maltosa, 736
Mamaria, etapas de desarrollo de la glándula, 874-876
Mamíferos
estacionales, 887
hibernantes, 1067
Mamogénesis, 874
Maniobra
de espiración forzada, 602
de Valsalva, 748
Mantenimiento de la glucemia, 1089
Mapa de fases, 1121
Marcadores
antropométricos, 1151
bioquímicos, 1152
de envejecimiento, 1151
características de los, 1152
fisiológicos, 1152
psicológicos, 1152
Marcapasos
circadianos, 1124
endógeno, 1127
endógeno; *véase* Reloj biológico
Matriz orgánica del hueso, 985
Maynard Smith, J., 6
McCollum, Elmer V., 776
McComas, 18
Mecánica cardíaca, 478-481
contractilidad cardíaca, 481-484
ley de Frank-Starling, 478-480
Mecanismo
convectivo, 628
de acción de la insulina, 936
de Frank-Starling, 1080
difusivo, 628
Mecanorreceptores, 74
adaptación lenta de, 79
C, 82
cutáneos, 79
de adaptación rápida, 80
musculares, 656
Medio
externo, 9
interno, 9
Médula espinal, 94
procesamiento de la información, 97
Medvedev, teoría del mensaje redundante de, 1156
Meiótica, división, 1041
Meissner, plexo de, 690, 695
Melatonina, 153, 155, 881, 1121
acción
antienvejecimiento de la, 889
antineoplásica de la, 889
antioxidante de la, 889
cronobiótica de la, 888
inmunoestimulante de la, 889
resincronizante de la, 888
control fotoperiódico de la secreción de, 884
Membrana, 282-285
celular, 16
laterobasal, 734
pelúcida, 1009
postsináptica, 55
despolarización, 55
receptores de, 804
Memoria, 189
pérdida de, 1156
Mesovario, 1008
Metabolismo
basal, 771
del calcio, 965-977
intracelular, 965-969
calciferoles y derivados, 973
calcitonina, 975
hormonas calciotrópicas, 969
hidrocarbonado, 922
intermedio, 761
Metabolizable, energía, 770
Metahipofisaria, diabetes, 861
Met-encefalina, 931
Meynert, núcleos basales de, 1157
Mezcla venosa
cociente de, 623
fenómeno de, 628
Mezclado
cardiogénico, 629
convectivo, 628
difusivo, 629
Micción, regulación nerviosa, 434-436
Microfilamentos, 44
Microglia, 37
Micropinocitosis, proceso de, 897
Microsueño, 1125
Microtúbulos, 43
Microvellosidades, 733
Mielina, 36, 1157
Miledi, 49, 53, 55, 60
Mioeléctrico interdigestivo, complejo, 728
Miosina, 32, 71
cola de la, 19
molécula de la, 20
Mitótica, división, 1041
Moco
intestinal, 735
secreción de, 698
Modificaciones cerebrales por envejecimiento, 1156-1158
Molecular, difusión, 628
Moléculas orgánicas, 804
Monge, enfermedad de, 668
Monod, J., 6
Monoméricos, receptores, 819
Mononucleosis, 122
Monóxido de carbono, capacidad de transferencia del, 626
Monoyodotirosina, 894
Montaña, mal agudo de, 668
Mórula, 1041
Moruzzi, 154
Motilina, 735
Motoneurona
alfa, 39
superior, 115
Movimientos
de mezclado, 747
de propulsión, 747
Mucosa, 589
antral, 695
cardial, 695
funducorporal, 695
Mucose-associated lymphoid tissue (MALT), 310
Muerte, 1161
celular programada; *véase* Apoptosis
Müller, conductos de, 997
Multipolares, 36
Multivesiculares, células, 734
Munc 13, 71
Muscular(es)
arterias, 591
capa, 589
husos, 656
mecanorreceptores, 656
Muscularis mucosae, 690, 733
Músculo
arquitectura, 14-15
contracción muscular, 21
esquelético, 14, 16, 29
área de corte transversal funcional (ACTF), 14
componentes musculares, 17
equivalente mecánico, 27
estado activo, 27
periodo de lactancia, 27
potencia muscular, 28
potenciación postetánica, 27
titina, 30
velocidad de acortamiento, 28

Músculo (*cont.*)
filamentos deslizantes, 21
fusiforme, 14
gastrocnemio, 58
liso, 30-34
activación-relajación, 33
autoexitables, 31
células, 34
contracción del, 32
estructura, 31
liberación del Ca^{++}, 31
miosina, 32
reducción del Ca^{++}, 34
regulación de la contracción, 32
relajación, 33-34
tipo multiunitario, 32
unitario, 32
plumados, 14
sóleo, 14
tendones funcionales, 29-30

N

Nariz, 587
Nasal
anterior, fosa, 587
principal, vía, 587
Nasofaringe, 587
National Institute of Aging de Estados Unidos, 1151
Natriurético auricular, péptido, 919
Necrosis, 1149
Neiching, 776
Neumotacógrafo, 674
Neumotáxico, centro, 658
Neurexinas, 70
Neurocrinia, 796
Neuroendocrino
eje, 834
sistema de control, 795
transductor, 889
Neuroendocrinología, 825-838
hipófisis en, 825-838
hipotálamo, 825-826
Neurofilamentos, 44
Neurohipófisis, 825, 840-846
hormonas, 829
oxitocina, 844-846
regulación, 845
vasopresina, 841-844
Neuroimaginología, 160
Neuroléptico maligno, síndrome, 1077
Neurona(s), 47, 376
biología celular, 39
clases de proteínas, 39
de Purkinje, 907
espinales, 99
somáticas, 99
viscerosomáticas, 99
magnocelulares, 829
parvocelulares, 829
piramidales, 1160
regiones de, 36
tipo Golgi I, 36
tipo Golgi II, 37
sensorial primaria aferente (Ia), 39
Neuropatía(s)
autónoma paraneoplásica, 147
periféricas, 102
Neuropéptidos hipotalámicos, 857
Neurosecreción, 825, 840
proceso de, 841
Neurospora crassa, hongo, 1123
Neurotransmisores, 63, 856, 1158
excitadores, 814
inhibidores, 814
Niacina, 743
Nictameral, ritmo, 1034
Niedergerke, 21
Nítrico, óxido, 857
Nitrofen, 61
Nitrógeno
balance de, 766
en circuito abierto, lavado de, 675
Nitrox, 671
Nociceptores periféricos, 90
mecanismos de transducción, 90
sensibilización de los, 91
tipos de, 90
Nodo de Ranvier, 77
Nonídez, células de, 891
Norepinefrina, 31
Nucleolíticas, enzimas, 709
Núcleos basales de Meynert, 1157
Número de Reynolds, 599
Nutrición, 761-791
alimentos, 781-786
ciclo vital, 789-791
compuestos, 778-781
guisos, 786
metabolismo energético, 769-775
nutrimentos, 763-769
balance nutrimental, 766-767
nutrimentos inorgánicos, 777-778
óptima, 767-769
tecnología culinaria, 786-789
valor de los alimentos para la, 785
vitaminas, 775-777
Nutrientes *vease*; Nutrimentos
Nutrimentos, 761
catalíticos, 764
energéticos, 764
estructurales, 764
inorgánicos, 765
orgánicos, 765
Nutriología, 763

O

Obesidad, 1112
Objetivo principal de la respiración, 653
Oddi, esfínter de, 722
Olfato, funciones generales, 242-243
Oligodendrocitos, 37, 38
Oligodendroglia, 36
Ontogenia, 150, 345
Oogénesis, 1008
Orden estructural, 7
funcional, 7
informativo, 7
Organelas, 966
Orgánicos, nutrimentos, 765
Organificacion del yodo, proceso de, 894
Organismo(s)
autótrofo, 761
en libre curso, 1120
fotosintéticos, 761
heterótrofos, 761
quimiosintéticos, 761
Órgano(s)
de Corti, 220
otolítico, 231
sensoriales, 74
tendinosos de Golgi, 85, 656
Orgasmo seco, 1142
Orgel, teorías del error primario de, 1156
Orientación genérica, 1002
Orofaringe, 587
sensación, del agua, 1116
Oscilaciones infradianas, 1132
Oscuridad, hormona de la, 1121
Osificación
primaria, 989
secundaria, 989
Osmolaridad de la sangre, 739
Osmorreceptores, 843
Osteoblastos, 982
Osteocalcina, 986
Osteoclastos, 984
Osteoide, vesículas de, 988
Ottoson, 247
Ovarios, 1008
córtex, 1008
Ovillos neurofibrilares, 1158
Óxido nítrico (NO), 857
Oxígeno, cascada del, 620
Oxigenoterapia hiperbárica, 671
Oxitocina, 840
acciones de la, 844-845
fetal, 1055
materna, 1055
Oxintopancreático, reflejo, 713

P

Paccini, 75
Páncreas, 701-714, 933-946
hormonas, 933-946
jugo, 705
componente enzimático, 702-709
componente hidroelectrolítico, 706-707
lipasa, 708
secreción, 709-714
fase cefálica, 713
fase gástrica, 713
fase interdigestiva, 712
fase intestinal, 714
regulación de la
Pancreatona, 710, 711
Paneth, células de, 734, 735
Papez, 170
Papiro de Ebers, 776
Paracelular, absorción, 968
Paracrino(a)(s), 796
efecto, 711
señales, 804
Parafoliculares, células, 891, 975
Paranasales, senos, 587
Parathormona, 970
Paredes basales, 716
Parietal, pleura, 606
Parkinson, 147,
enfermedad, 130, 197, 1159
Parospimia, 243
Partícula de reconocimiento de la señal (PRS), 795

Patch clamp, 48, 55
Patológico
  balance negativo, 767
  balance neutro, 767
  balance positivo, 767
Pene, 1025
Penetración, conos de, 990
Penney, J. B., 136
Pentosas-fosfato, vía de las, 754
Peptidérgicas, 953
Péptido(s), 153,
  intestinal vasoactivo, 735
  natriuréticos, 420-421
    auricular, 919
  reguladores, 946, 949-962
    aspectos fisiopatológicos, 961-962
    concepto APUD, 953
    efectos cardiovasculares, 960
    efectos fisiológicos, 957-959
    eje enteroinsular, 959
    familias, 954
    heterogeneidad y formas circulares, 950-953
    localización celular y regional, 950
    mecanismo de acción, 954-957
    otros efectos, 961
    regulación de la ingestión, 959
    sistema nervioso, 953-954
Pérdida de memoria, 1156
Periodicidad ambiental, ejemplos de, 1120
Periostio, 982
Peroxidasa, sistema, 897
Peso corporal, 1108
  crítico, 1004
Peyer, 732
  placas de, 732, 734
Píloro, 695
Pinealocito, 881
Pinocitosis, 735
Pirámide alimentaria, 762
Pirindolina, puentes de, 986
Pisa, 154
Placa(s)
  de Peyer, 732, 734
  motora, 54
    cambios de potencial, 54
  neuríticas, 1158
Plasticidad neuronal, 100
Pletismográficas, técnicas, 675
Pleura, 606-608
  acumulación de líquido, 606-607
    derrame, 607
  neumotórax, 607
  parietal, 606
  visceral, 606
Plexo
  de Auerbach, 690, 695
  de Meissner, 690, 695
  infundibular, 827
  portal primario, 826
  secundario, 827
Pluznik, 298
Poiquilotermos, animales, 1067
Poiseuille, ley de, 599, 600
Polidipsia, 842
Polipéptido liberador de gastrina, 709
Polisacáridos de algas, 780
Polisomnografía, 151
Pollack, 22
Poros de Köhn, 590
Posprandial, secreción, 713
Pospulmonar, shunt, 620
Postrema, área, 701
Potasio, 740
Potencial(es)
  de la placa motora, 48
  de reinversión sináptica, 54
  postsinápticos excitatorios, 57
Potter, 59
Praxias, 189
Pre-Bötzinger, complejo, 657
Preferencial de T_3, síntesis, 897
Pregnenolona, conversión del colesteral a, 914
Prehormona, 796
Prepoglucagón, 951
Presión; *Véase también* Presión arterial
  crítica de apertura, 612
  de retracción, 595
    elástica pulmonar, 603
  transmural, 610-611
  transpulmonar, 595
  transtorácica, 597
Presión arterial, 518-519
  reflejo quimiorreceptor, 557
  regulación, 562
    efectos de los sistemas humorales, 559-560
    reflejo barorreceptor, 556
    renal, 558-559
    respuesta isquémica, 557
    variaciones fisiológicas, 560-562
Pretectum, 212
Principio isohídrico, 646
Proceso(s)
  fisiológico(s), 4, 7
    adenosín-trifostato (ATP), 4
    significado biológico, 7
  de luteinización, 1010
  de macropinocitosis, 897
  de micropinocitosis, 897
  de neurosecreción, 841
  de organificacion del yodo, 894
Producción sanguínea, velocidad de, 801
Productos xenobióticos, 756
Proencefalina, 931
Progesterona, 1013
Prohormona, 796
Prolactina, 252, 829, 872-889
  estructura genética y proteica, 872
  funciones biológicas, 874-877
  mecanismos de señalización, 874
  receptores, 873-874
  regulación de la secreción, 877-879
  síntesis y secreción, 872-873
Prolactinomas, 877
Propiedades
  de las fibras dietéticas, 780-781
  fundamentales, 5-6
    seres vivos, 5
Propiocepción, 84
Propioceptores, 74
  articulares, 656
Prostaglandinas, 795
Próstata, 1025
Prostigmina, 54
  acetilcolinesterasa, 54
Proteína(s)
  catabolismo de las, 755
  citoplasmáticas, 39
  de canal, 813
  de membrana, 40
  mielínica básica, 38
  G, 806
    receptores acoplados a, 804
  quinasas, 811
  transportadoras, 716, 812
Proteínica, eficiencia de conversión, 773
Proteoglucanos, 986
Proteolíticas, enzimas, 708
Prueba broncodilatadora, 678
Psicofisiología, 261
Pubertad, definiciones de, 1004
Puentes
  cruzados, 22
  de pirindolina, 986
Pulmonar(es)
  arterias, 591
  circulación, 610
    funciones secundarias de la, 610
  de permeabilidad, edema, 616
  difusión, 625
  distensibilidad, 596, 597
  enfisema, 678
  fibrosis, 678
  gradiente de presión para el flujo, 610
  hidrostático, edema, 616
  receptores, 656
  surfactante, 591, 596
  transitorio, edema, 1085
  unidades ventilación-perfusión, 626
  vasoconstricción, hipóxica, 591
  venas, 591
  zonas, 613-614
Pulmones, 599-633
  intercambio de gases, 619-633
  propiedades resistivas, 599-600
  shunt, 623
  transporte mezclado, 628-629
  ventilación, 621-623
    -perfusión, 626-628
Pulsos, generador hipotalámico de, 1035
Punto de igual presión, teoría del, 603
Purkinje
  células de, 122, 129, 907
  neuronas de, 907

Q

Quilomicrones, 739
Química, 51
Quimioquinas, 329
Quimiorreceptores, 74, 242
  centrales, 654
  periféricos, 653
Quimo intestinal, composición del, 736

R

Rabfilina, 70
Radiación, intercambio de calor por, 1070
Radicales libres, teoría de los, 1151
Radioinmunoanálisis (RIA), 801, 951
Ramificación de la vía aérea, 588
Ramón y Cajal, 47, 48
Random coil, 22
Rathke, bolsa de, 859
Ratones *knockout*, 837

Reacción(es)
de fase I, 756
de fase II, 756
de Maillard, 774
decidual, 1041
Receptor(es), 73
acoplados a proteínas G, 804
de adaptación muy rápida, 82
de estiramiento, 656
de IGF-1, 865
de IGF-2, 866
de irritación, 656
de la vía aérea superior, 657
de membrana, 804
del dolor y la temperatura, 657
dímeros, 819
gustativo, 258-260
heterodímeros, 819
homodímeros, 819
huérfanos, 817
monoméricos, 819
nucleares, superfamilia de, 815
para glucocorticoides, 922
pulmonares, 656
sensoriales, 74
clasificación, 74-75
especificidad para, 74
primarios, 75
secundarios, 75
tónicos, 77
viscerales, 92
Reclutamiento capilar, 612
Reconocimiento de la señal, partícula de, 795
Red alimentaria, 762
Reflejo(s)
antropancreático, 713
cutáneos, 111
de extensión cruzada, 112
de Hering-Breuer de insuflación, 656
del bulbocavernoso, 1142
del órgano tendinoso de Golgi, 111
flexor, 111
miotático, 39, 108-111
oxintopancreático, 713
utilidad clínica, 112
Régimen
laminar, 599
turbulento, 599
Regulación, 10
autocrina/paracrina, 859
de la temperatura, 1067
intracelular, 10
Relación ventilación/perfusión, 1084
Relaxina, 1019
Reloj
biológico, 883, 1126
circadiano, 1121
de arena, hipótesis del, 1127
endógeno, 1120
genes del, 1123
Rendimiento energético, 601
Renina-angiotensina, sistema, 1115
Reposo
gasto en, 771
volumen de, 595
Reproductores
de días cortos, 887
de días largos, 887
Residual, volumen, 598
Resincronizante de la melatonina, acción, 888
Resistencia(s)
a la insulina, 939
de las vías aéreas, 599
tisular, 599
vascular, 612
coronaria, 567-569
Resolución, fase de, 1136
Respiración
objetivo principal de la, 653
única, fases de la, 631
Respiratoria(o)
cociente de intercambio, 622
distensibilidad del sistema, 598
dorsal, grupo, 657
hidrostático, balance, 669
terminal, unidad, 590
ventral, grupo, 657
zona, 588
Respuesta
inmunitaria,
células citotóxicas naturales, 335-336
control, 342-344
envejecimiento, 345-346
filogenia, 324
inmunidad
celular, 336-340
innata, 332-335
ontogenia, 345
respuesta inflamatoria, 334
sexual, 1135-1146
alteraciones clínicas, 1145
cambios fisiológicos durante el coito, 1135
mecanismos de, 1137
multiorgásmica, 1137
orgásmica, 1135
sináptica, 62-69
depresión, 62
facilitación, 62
modulación, 62
potenciación a largo plazo, 63
depresión a largo plazo, 63
postetánica, 63
Restricción calórica, 1160
Retinohipotalámico, tracto, 881
Retracción
elástica pulmonar, presión de, 603
presión de, 595
Retraso
de fase, 1126
sináptico, 50, 53
Revestimiento, células de, 969
Ribete en cepillo, enzimas del, 683
Ringer, Sidney, 965
Riñones, 375-412
anatomía funcional, 375-377
asa de Henle, 393
control de los líquidos corporales, 407-412
dilución urinaria, 410
funciones, 375
túbulos colectores, 409
Ritmo(s)
biológicos, 1120-1133
características, 150, 1121
cronobiología, 1120, 1125
cronofarmacología, 1131
cronoterapia, 1132-1133
cronotoxicología, 1130
drosophila, 1122, 1123
fisiología, 1120-1121
sistema circadiano, 1124-1125
acoplamiento oscilador-efector, 1125
disrupción de los ritmos circadianos, 1126-1127
melatonina, 1127
reloj humano, 1125
circadianos, 1120
circanual, 885
nictameral, 1034
Rivier, Jean, 832
Rivinus, conducto de, 684
Rokitansky-Aschoff, criptas de, 722
Root, efecto, 638
Rosa, mal de la, 776
Roy, Roland, 14

S

Sacarosa, 736
Saciedad
al agua, 1117
centro de la, 1110
sensorio-específica, 1109
Saliva
composición de la, 685
funciones digestivas de la, 686
funciones no digestivas de la, 685
Salivales
mayores, glándulas, 684
menores, glándulas, 684
Sangre, 265-362
composición, 265-273
concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC), 273
definición, 265
ecuación de Poiseuille, 275
flujo, 275
funciones, 273-274
hemoglobina corpuscular media (HCM), 273
hemorreología, 274-280
in vitro, 647
inmunoglobulinas, 270
osmolaridad de la, 739
proteínas, 265-269
velocidad de producción, 801
volumen corpuscular medio, 273
Santorio, 5
Sarcolema, 16
Sarcómero, 18, 20
Saturación, técnica del buceo a, 669
Schally, Andrew, 830
Secreción
de bicarbonato, 698
de melatonina, control fotoperiódico de la, 884
de moco, 698
inadecuada de ADH, síndrome de, 842
pancreática,
fase cefálica de la, 713
fase gástrica de la, 713
fase interdigestiva de la, 712
fase intestinal de la, 714
posprandial, 713
Sección recta, 599
Secretina, 710
Secuencia RGD, glucoproteínas con, 986

Sed, 1113-1118
  estímulo de la,
    depleción de agua celular, 1113-1114
    disminución del agua extracelular, 1114-1116
  ingestión de agua, 1113
    mantenimiento, 1116-1118
    regulación, 1116
    terminación, 1116-1118
Senescencia, definición de la, 1148
Senos paranasales, 587
Sensación(es), 73
  características de las, 73
  mecánica, 79
  orofaríngea del agua, 1116
Sensibilidad
  central, 100
  somática, 79
  ventana de, 1127
Sensor, 73
Sensorio-específica, saciedad, 1109
Sentido
  de la postura, 84
  de la fuerza, 84
  del movimiento, 84
Señal(es)
  autocrinas, 804
  cronobiótica, 887
  paracrinas, 804
  partícula de reconocimiento de la, 795
  transducción, 954
Señalización endocrina, 804-822
  moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), 822-823
  receptores
    de membrana, 804-815
    nucleares, 815-822
Septales, conductos, 722
Seres vivos, 8
SERM; *véase* Señalización endocrina
Serotonina, 155
  síndrome hipertérmico asociado a la, 1077g
Sertoli, células de, 996, 999, 1027
Sexuación, 996-1005
  desarrollo de las funciones reproductoras, 1002-1005
  diferenciación
    psicosexual, 1002
      sexual femenina, 1000-1002
      sexual masculina, 998-1000
      recursos bipotenciales de gónadas y genitales, 996-998
Sexuales, disfunciones, 1145
Selye, 1103
Sherrington, 47, 74, 84
Shock térmico; *véase* Golpe de calor
Shunt
  anatómico, 623, 640
  fisiológico, 623
  por difusión, 640
  pospulmonar, 620
Simple, difusión, 735
Sinapsina, 69
Sinapsis, 36
  eléctrica (s), 51
    arquitectura, 61
    papel del calcio, 60
    vesículas sinápticas, 59
  neuronales, 51, 56-59
    acetilcolina, 56
    inhibición postsináptica, 57, 58
    paquetes liberados, 56
  química (s), 48-56
    conductancia sináptica, 54
    corrientes sinápticas, 50
    potencial de reversión sináptica, 54
    potenciales postsinápticos excitatorios, 57
Sinaptobrevina, VAMP, 69
Sinaptofisina, 70
Sinaptotagminas, 69
Síncope por calor, 1077
Síndrome
  de Cushing, 919, 925
  de fase retardada del sueño, 1128
  de feminización testicular, 822
  de Fröhlich, 1110
  de hiperpresión intratorácica, 670
  de *jet lag*, 885
  de Klüver-Bucy, 1143
  de secreción inadecuada de ADH, 842
  de Sipple, 962
  de Werner, 962
  general de adaptación, 1098
  hipertérmico asociado a la serotonina, 1077
  neuroléptico maligno, 1077
  Zollinger-Ellison, 962
Sintaxinas, 70
Síntesis
  de apolipoproteínas, 754
  hepática de colesterol, 754
  preferencial de T_3, 897
Síntomas de la diabetes, 939
Sipple, síndrome de, 962
Sistema anaeróbico, 1086
  aláctico, 1086
  láctico, 1086
Sistema anterolateral, 95
Sistema auditivo
  células ciliadas internas, CCI, 221-226
  estructura general, 218-219
  fisiología coclear, 223-224
  oído inerno, 219-221
  potenciales cocleares, 226
  vía auditiva, 226-228
Sistema cardiovascular, 439-584
  ciclo cardíaco, 486-491
  circulación
    pulmonar, 442
    sistémica, 442
  consumo miocárdico de O_2, 494-495
  corazón, 439
  curva presión-volumen, 492-494
  electrocardiograma (ECG), 464, 465
  endotelio vascular, 521-534
  flujo sanguíneo, 546-553
  insuficiencia cardíaca, 503-506
  mecánica cardíaca, 478-481
  presión arterial, 518-519
  regulación, 562
  ruidos cardíacos, 491-492
  sistema circulatorio, 508-509
  ventrículo, propiedades diastólicas, 502-503
  volumen, 496-502
Sistema circadiano endógeno, 1126
Sistema circulatorio,
  diseño, 508-509
  funciones, 508
Sistema de control neuroendocrino, 795
Sistema digestivo, 683-791
  cavidad bucal, 683-687
  digestión, 683
  esófago, 689-693
  estómago, 694-702
  hígado, 716-726
  intestino
    delgado, 728-730
    grueso, 746-749
  nutrición, 761-791
  páncreas, 701-714
Sistema endocrino, 795-1063
  aparato reproductor masculino, 1025-1038
  desarrollo mamario, 1058-1059
  eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, 1008-1023
  fecundación, 1040-1056
  glándula(s)
    pineal, 881-889
    tiroides, 891-911
    suprarrenales, 914-931
  hormonas, 795-802
    de crecimiento, 849-860
  hueso, 982-944
  metabolismo
    del calcio, 965-977
    del fósforo, 977-978
    del magnesio, 979
  neuroendocrinología, 825-838
  neurohipófisis, 840-846
  páncreas, 933-946
  péptidos reguladores, 949-962
  prolactina, 872-889
  señalización endocrina, 804-822
  sexuación, 996-1005
Sistema glutamatérgico, 1160
Sistema gustativo
  botones gustativos, 257
  estructura, 255,258
  neurofisiología, 258
  sabores fundamentales, 255
  vía gustativa, 257
Sistema inmunitario, 310
  base celular, 313-319
  bases moleculares de la respuesta, 319-320
  órganos, 310-313
  receptores tipo toll, 320-330
Sistema límbico
  área septal, 182
  amígdala, 168-169, 178-180
  centro del hambre, 174
  circuitos de Papez, 170
  circuitos límbicos, 170
  corteza
    límbica, 169
    orbitofrontal, 182
    temporal medial, 182
  definición, 167
  efectos conductistas, 174
  emoción, 176
  filogenia, 176
  funciones
    específicas, 178-183
    hormonales, 171-176
    vegetativas, 173
  hipocampo, 180
  hipotálamo, 172
  motivo, 177
  ontogenia, 176
  rabia falsa, 172, 174
  red peptidérgica, 175

Sistema límbico, (*cont.*)
regulación hormonal, 175
ritmo theta, 182
Sistema motor, 105
albañiles del, 106
arco reflejo, 108
arquitectos del, 106
capataces del, 106, 113-114
cerebelo, 122
enfermedad de Parkinson, 130
ganglios de la base, 130
lesión motora, 114
motoneuronas, 106-107
movimiento voluntario, 116-119
neurona(s)
central, 116
estriofugales espinosas, 135
organización jerárquica, 105
postura, 114
reflejo
de extensión cruzada, 112
del órgano tendinoso de Golgi, 111
miotático o de estiramiento 108
unidades motoras, 106
Sistema nervioso autónomo, 140
alteraciones funcionales, 147
cardiovascular, 144
neurotransmisión, 146
organización anatómica, 141-143
entérico, 143-147
parasimpático, 143-147
simpático, 143-147
síntesis de NA, 146
termorregulación, 143
tracto urogenital, 144
Sistema nervioso central, 150
Sistema olfatorio, 243-245
bulbo olfatorio, 249-251
elementos olfatorios, 245
mucosa olfatoria, 247-249
receptores periféricos olfatorios, 245-247
sistema vomeronasal, 251-252
vías olfatorias, 252
Sistema óptico accesorio, 212
Sistema renal, 365-436
ácido araquidónico, 421-422
aclaramiento, 385
actividad simpática, 418
adrenomedulina, 422
agua libre, 412
aldosterona, 417
amonio, 426
aparato yuxtaglomerular, 378-379
circulación renal, 377-378
compartimientos líquidos, 365-373
equilibrio del potasio, 372
medida de los, 366-367
concentración de hidrogeniones, 424-426
endotelina, 418-419
equilibrio
ácido base, 427-431
hidrosalino, 371-372
filtración glomerular, 381-385
flujo sanguíneo, 386-388
flujo plasmático renal (FPR), efectivo, 388
formación de la orina, 381
funciones tubulares, 398-400
líquidos orgánicos, 367-369
mecanismo de transporte, 390
micción, 434
regulación nerviosa, 434
osmolalidad plasmática (Osmp), 412
óxido nítrico, 419-20
péptidos natriuréticos, 420-421
presión osmótica, 369-371
regulación de los líquidos, 403-407
riñones, 375-412
sistema renina-antiotensina, 415-417, 1115
transporte de agua y solutos, 391-398
uréteres, 433
uretra, 433
vejiga, 433
Sistema respiratorio, 587-680
ambientes especiales, 663-672
ciclo ventilatorio, 600-601
circulación pulmonar, 610-617
distensibilidad del, 598
equilibrio ácido-base, 643-651
estructura mecánica, 594
flujo espiratorio, limitación, 602
función pulmonar, 674-679
pleura, 606-608
propiedades elásticas, 595-599
pulmones, 599-633
transporte sanguíneo, 634-642
unidad respiratoria, 590-591
ventilación pulmonar, 652-662
vía aérea, 587-590
Sistema sensorial, 73-103
descarga repetitiva, 77
fatiga, 77
receptores sensoriales, 73
transducción sensorial, 75
Sistema somático, 142
Sistema trigeminal, 96
Sistema vestibular
anatomía funcional, 230-235
neuronas vestibulares, 237
reflejos, 237-240
vías vestibulares, 235-237
Sistema visual
ojo, 201
propiedades sensoriales, 201-203
retina, 203-207
vía
extrageniculada, 211-212
genículo-cortical, 207-211
pupilar, 215-216
visión
binocular, 212-214
en color, 214-215
Sistema(s); véase también cada sistema específico
extrínsecos, 825
intrínsecos, 825
tubulares, 16
Sistólico, volumen, 1080
Society for Biological Rhythms, 1120
Sodio, 739
escape de, 921
Somática, diferenciación, 996
Somatomedina; *véase* Factor de sulfatación
Somatostatina, 735, 833, 941
estructura de la, 855
Sperry, Roger, 194
Starling, ley de, 615
Stenon, conducto de, 684
Stevens, 50
Strehler, teoría de la restricción codónica de, 1156
Subunidad ácido-lábil, 866
Sueño, 150
acetilcolina, 155
cerebelo, 155
cuatro estadios, 151-152
ensueño, 157
fisiología general, 159-164
funciones del, 164
hormonas que afectan al, 153
información sensorial, 157
neurotrasmisores, 155
organización del, 156
péptidos que afectan al, 153
privación del, 156
REM, 152, 155
síndrome de fase retardada del, 1128
Sulfatación, factor de, 862
Superfamilia de receptores nucleares, 815
Surfactante pulmonar, 591, 596
Sustancia
negra, 1157
osteoide; *véase* Matriz orgánica del hueso
Swan-Ganz, catéter flotante de, 610

T

Takeuchi y Takeuchi, 50
Tálamo, 96
Taylor, dispersión radial de, 629
Teca
células, 1010
externa, 1010
interna, 1010
Técnica(s)
de dilución de gases, 675
del buceo a saturación, 669
pletismográficas, 675
Tejido
conectivo, 590
linfoide
asociado a mucosas (MALT), 313
intestinal, 734
Telerreceptores, 74
Temperatura, 83
central, concepto de, 1067
corporal, 1067-1077
calor del organismo, 1068-1072
regulación de la, 1072-1074
trastornos de la termorregulación, 1075-1077
variaciones de la, 1067-1068
receptores del dolor y la, 657
regulación de la, 1067
sensaciones dinámicas y estáticas, 83
superficial, concepto de, 1067
zona neutra, 83
Tendones funcionales, 29-30
Tenias del colon (*taeniae coli*), 746
Tensión superficial, 596
Teoría
de la restricción codónica de Strehler, 1156
de los radicales libres, 1151
del error primario de Orgel, 1156
del mensaje redundante de Medvedev, 1156
del punto de igual presión (PIP), 603
neuronal, 47
Termogénesis, 770

Termólisis, 770
Termorrecepción cutánea, 82
Termorreceptores, 74, 1072
Testículos, 1025
Timo, 311
Tirocitos, 894
Tiroglobulina, 892
Tiroideas, hormonas, 756
  efectos de las, 905
Tirotropa, hormona (TSH), 827
Tiroxina (T_4), 891
Tisular(es),
  resistencia, 599
  fuerzas, 595
Titina, 19, 30
Tono muscular, 113
  cerebelo, 113
Trabajo
  elástico, 601
  resistivo, 601
Tracto retinohipotalámico, 881
Transcalciferina, 973
Transcelular, absorción, 968
Transcutaneous electrical nerve stimulations (TENS), 100
Transducción, 73
  de señales, 954
  etapas de, 75
  mecanismos de, 75
Transductor neuroendocrino, 889
Transferencia del monóxido de carbono, capacidad de, 626
Transmembrana, dominio, 804
Transmisión
  ganglionar, 47
  sináptica, 48-71
    eléctrica, 59-62
    exocitosis, 65-69
    neuronal, 56-59
    neurotransmisores, 63-64
    química, 48-56
    receptores, 64-65
    respuesta sináptica modular, 62
Transportadores sencillos, 813
Transporte
  activo, 735
  axoplásmico, 41-43
    anterógrado, 41
      lento, 41
    retrógrado, 41
  ligado a disacaridasas, 737
  por canales, 735
  sanguíneo, 634-642
    de CO_2, 637-638
      efectos, 638
    de O_2, 636-637
    flujo sistémico de oxígeno, 638-39
    interacciones de O_2 y CO_2, 638
    intercambio periférico de oxígeno, 639-641
    respiración celular, 641
Transpulmonar, presión, 595
Trans-SNARE, 68
Transtiretina, 892
Transtorácica, presión, 597
Tráquea, 588
Traqueobronquial, árbol, 588
Triyodotironina (T_3), 891
Tróficas, cadenas, 762
Trompas de Falopio, 1002
Tronco del encéfalo, controladores del, 657
Trowell, Hugh, 780
Túbulos seminíferos, 1025
Tumores carcinoides, 962
Turbulento, régimen, 599

U

Ultimobranquial, cuerpo, 891
Umbral del dolor, 87
Unidad respiratoria, 590-591
  ventilación-perfusión pulmonar, 626
Unión
  complejo de, 716
  neuromuscular, 48, 50, 53
Uniportes; *véase* Transportadores sencillos
Uretra, 1025
  membranosa, 1025
  peneana, 1025
  prostática, 1025
Uromodulina, 1043

V

Vaciamiento gástrico, 700
Vagus stoffe, 47
Vale, Willy, 831
Valor nutritivo de un alimento, 785
Valsalva, maniobra de, 748
Válvula(s)
  conniventes o de Kerckring, 733
  de Bahuin, 728, 729
Van der Waals, fuerzas de, 900
Variaciones ultradianas, 1132
Vascular endotelial, factor de crecimiento, 607
Vascularización, 989
Vasoactivo, péptido intestinal (VIP), 735
Vasoconstricción, 1069
  hipóxica, 614
    pulmonar, 591
  periférica, 669
Vasopresina, 840
  acciones de la, 841-842
Vasos
  alveolares, 611
  extraalveolares, 611
  portales cortos, 827
Vellosidades intestinales, 733
Velocidad de producción sanguínea, 801
Venas pulmonares, 591
Venosa; *véase* Mezcla venosa
Ventana de sensibilidad, 1127
Ventilación
  alveolar, ecuación de, 622
  colateral, 590
  pulmonar, 652-662
    regulación central, 657-659
    regulación durante el ejercicio, 661
    regulación durante el sueño, 659-561
    regulación hormonal, 661
    regulación medicamentos en la, 662
  sensores, 653-657
  /perfusión
    pulmonares, unidades, 626
    relación, 1084
Ventral, grupo respiratorio, 657
Vesicles, 67
Vesícula(s)
  biliar, 722
  de osteoide, 988
  seminales, 1025
  sináptica, 68
    Endocitosis, 69
    fusión de la, 68
    mecanismo de anclaje, 68
    proteínas de la membrana, 69-71
Vía; véase también Vía(s) aéreas(s)
  de las pentosas-fosfato, 754
  del ácido glucurónico, 754
  nasal principal, 587
Vía(s) aérea(s)
  cartilaginosas, 588
  centrales, 600
  conductancia de las, 600
  inferior, 587
  no cartilaginosas, 588
  ramificación de la, 588
  superior, 587
    receptores de la, 657
  periféricas, 600
  resistencia de las, 599
Vibrisas, 587
Vigilia, 150, l88
  fisiología general, 159-164
Visceral, pleura, 606
Viscerorreceptores, 74
Viscosidad, 780
Vitalismo, 8
Vitámeros, 777
Vitamina(s)
  A, 743, 755
  B_1 (tiamina), 742
  B_2 (riboflavina), 742
  B_6 (piridoxina), 742
  B_{12} (cobalamina), 742, 756
  D (colecalciferol), 743
  D_3, 755
  E, 744
  hidrosolubles, 742
  K, 744, 755
  liposolubles, 743
Vocales, cuerdas
  falsas,588
  verdaderas, 588
Volkmann, conductos de, 982
Voltage clamp, 48
Voltaje, canales de calcio sensibles al, 815
Volumen
  circulante, 621
  de cierre, 632
  de reposo, 595
  minuto cardíaco, 496-502
  residual (VR), 598
  sistólico, 496, 1080
Vómito, activadores del, 701
Von Bertalanffly, L., 8
von Voit, Carl, 766

W

Wadington, C.H., 6
Wermer, síndrome de, 962
Wharton, conducto de, 684
Wolff, conductos de, 996
Wolff-Chaikoff, efecto, 900

X

Xenobióticos, productos, 756

Y

Yates, F.E., 6
Yeyuno, 732
Yodo, proceso de organificación del, 894
Yodotirosina desyodasa, 898
Young, A.B., 136

Z

Zeitgeber, 1126, 1121
Zinc, 741
Zollinger-Ellison, síndrome de, 962
Zona(s)
  de conducción, 588
  pulmonares, 613-614
  respiratoria, 588

Fisiología HUMANA

McGraw-Hill Interamericana

The McGraw-Hill Companies

Visita nuestra página WEB
www.mcgraw-hill-educacion.com.mx